

**LÉSIONS ARTICULAIRES ET
PÉRIARTICULAIRES DE
L'HYPOTRYPHOSÉ C CHRONIQUE
CHEZ LE COBAYE**

THÈSE

**PRÉSENTÉE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE L'UNIVERSITÉ
DE GENÈVE POUR OBTENIR LE GRADE DE
DOCTEUR EN MÉDECINE**

par

ANDRÉ CRUCHAUD

de Fontaines/Grandson (Suisse)

THÈSE N° 2372



EDITIONS S. KARGER BÂLE

LÉSIONS ARTICULAIRES ET
PÉRIARTICULAIRES DE
L'HYPOVITAMINOSE C CHRONIQUE
CHEZ LE COBAYE

THÈSE

PRÉSENTÉE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE L'UNIVERSITÉ
DE GENÈVE POUR OBTENIR LE GRADE DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

par

ANDRÉ CRUCHAUD

de Fontaines/Grandson (Suisse)

THÈSE N° 2372



19

56



EDITIONS S. KARGER BÂLE

La Faculté de médecine, sur le préavis de Monsieur le Professeur *E. Rutishauser*, autorise l'impression de la présente thèse sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 17 avril 1956.

le Doyen :
F. CHATILLON

Thèse n° 2372.

Tiré à part de « Schweizerische Zeitschrift für allgemeine Pathologie und Bakteriologie », Vol. 19, No. 4, 1956.

Que Monsieur le professeur *E. Rutishauser* veuille trouver ici l'expression de notre profonde gratitude pour la bienveillance dont il n'a cessé de faire preuve à notre égard durant l'élaboration de cette thèse.

Nous remercions sincèrement le Docteur *R. Lagier* de l'aide qu'il nous a apportée et des conseils qu'il nous a donnés au cours de la préparation de notre travail.

A mes parents

A ma femme

Les premières publications sur l'avitaminose C expérimentale datent d'à peine 40 ans et cependant les nombreux travaux parus sur ce sujet durant ces quelques décades ont permis d'approfondir bien des problèmes de pathologie.

Quoique notre étude ne porte pas sur le scorbut aigu, nous citerons néanmoins quelques auteurs qui en ont traité, car nous aurons à revenir, dans notre discussion, sur les conclusions qu'ils ont tirées de leurs expériences.

La monographie d'*Aschoff* et *Koch*, parue en 1919, fait date dans l'histoire du scorbut ; elle ouvre la voie à toute une série de publications ; celle de *Höjer* d'abord (1924), suivie des importants travaux de *Wolbach* et de ses collaborateurs, qui s'échelonnent de 1926 à 1953. Parmi les auteurs les plus intéressants, nous plaçons également *Glasunow* (1937), *McLean* et coll. (1939), *Follis* (1943, 1951) et *van Wersch* (1954).

Nous ne ferons que considérer dans leur ensemble et très brièvement les travaux sur l'hypovitaminose C chronique, puisque nous les analyserons plus en détail au cours de notre discussion.

Mouriquand et ses collaborateurs ont observé, cliniquement et radiologiquement surtout, des cobayes chez lesquels ils font apparaître un scorbut chronique avec 0,5 mg. par jour d'acide ascorbique (1928, 1937, 1938, 1940, 1942, 1949, 1951, 1952). *Mouriquand* pense retrouver, au cours de la carence, les différentes phases du syndrome d'adaptation de *Selye*. Il décrit une périphérisation du calcium dans les os des membres postérieurs, ainsi que l'apparition d'ostéophytes périarticulaires et diaphysaires.

Ham et *Elliott* (1938), qui donnent à leurs cobayes l'acide ascor-

Reçu le 30. 12. 1955.

bique sous forme de jus d'orange, à raison de 0,5, 0,75 et 1 cc. par jour, concluent de leurs expériences que l'avitaminose C n'atteint que l'os et le cartilage en croissance, sans toutefois empêcher cette croissance. Le scorbut est, pour ces auteurs, un des facteurs de carence favorisant les lésions ostéo-articulaires et, en particulier, l'arthrose. Ils contestent à la vitamine C le rôle de facteur respiratoire et combattent la théorie de *Wolbach* selon laquelle l'acide ascorbique règle l'état colloïdal de la substance interstitielle : leurs arguments sont peu convaincants.

Murray et Kodicek (1949) étudient chez le cobaye en scorbut chronique (0,5-1 mg. par jour d'acide ascorbique) les réparations de l'os et de la musculature en cas de fracture. Ils signalent la présence d'une fibrose musculaire dont ils étudient les modalités d'apparition, un retard de formation du cal, ainsi qu'une ostéophytose sous-périostée exubérante qu'ils retrouvent d'ailleurs, dans quelques cas, sur des pattes non fracturées.

Pirani, Bly et Sutherland, en 1949, observent après 6-9 semaines chez des cobayes recevant 0,2 mg. par jour d'acide ascorbique, des hémorragies intra- et périarticulaires qui entraînent l'apparition d'une fibrose. Celle-ci prend, à l'intérieur de l'articulation, la forme d'une prolifération synoviale de résorption (8^e-10^e semaine). Leurs animaux présentent une ostéophytose diaphysaire ainsi que des îlots de cartilage hétérotopique dans les régions périarticulaires. Pour ces auteurs, la fibrogénèse, la chondrogénèse et l'ostéogénèse atypiques doivent leur présence à l'hémorragie plutôt qu'aux facteurs mécaniques. Ils comparent les lésions articulaires qu'ils obtiennent dans le scorbut avec la PCE et ils concluent que la ressemblance entre ces deux formes d'arthropathies n'est que superficielle.

Terzi (1951) a gardé, durant 130 jours, des cobayes recevant chaque jour 0,5 mg. d'acide ascorbique. Les arthropathies obtenues sont caractérisées par des processus de synostose fémoro-rotulienne, par un désordre de la limite du cartilage articulaire, par une augmentation des capillaires de la capsule et par des infiltrats lympho-plasmocytaires périvasculaires. L'auteur estime que ces lésions sont superposables à celles du début de la PCE. Pour lui, le mécanisme pathogénique du scorbut, de la PCE et des autres maladies du collagène réside dans le déséquilibre fonctionnel du binôme vitamine C-surrénales, avec diminution des gluco-corticoïdes et intégrité des minéralo-corticoïdes.

Teilum, Harboe et Lieck (1953), dont le travail se situe dans une perspective un peu différente, étudient les électrophorèses de cobayes en scorbut chronique (0,1-0,6 mg. par jour d'acide ascorbique) et mettent en évidence une augmentation des globulines α avec diminution des albumines.

Il nous a semblé utile de reprendre les expériences que nous venons de citer pour les poursuivre plus longtemps que ne l'ont fait nos prédécesseurs. Nous avons pensé pouvoir ainsi observer non seulement le mode de formation du tissu conjonctif jeune apparaissant au cours de l'hypovitaminose C, mais aussi l'évolution de ce tissu et les transformations microscopiques et macroscopique auxquelles il aboutit après une longue période de carence.

Nous avons espéré enfin que des expériences de longue durée pourraient apporter quelque lumière sur la pathogénie de l'avitaminose C.

Conduite de l'expérience et techniques employées.

38 cobayes mâles et femelles, provenant d'un même élevage mais de souches différentes, pesant de 160 à 380 g., ont été installés, par groupes de 3 à 5 animaux de même sexe, dans des cages placées dans une salle désinfectée et passée au DDT. Nous avons réduit au minimum les traumatismes subis dans la cage et au cours des soins qui ont été donnés aux animaux.

Durant la première semaine, pour faciliter l'accoutumance à ce nouvel habitat, ces cobayes ont reçu un régime large de pain, foin, eau, carottes et verdure.

Pendant les trois jours suivants, nous les avons habitués aux aliments du régime de carence, le foin et l'orge moulu, auxquels nous avons continué d'ajouter des carottes et de la verdure. Au cours des deux jours précédant le début de l'expérience, les animaux ont reçu à volonté du foin, de l'orge moulu et de l'eau, nourriture à laquelle nous avons adjoint, chaque jour, 50 mg. d'acide ascorbique dilués dans 2 cc. d'eau et administrés par la bouche à l'aide d'une seringue à tuberculine.

Nous avons estimé que tous les animaux se trouveraient ainsi, du point de vue de la vitamine C, dans des conditions semblables pour affronter la carence.

Nous avons réparti les cobayes de la manière suivante : témoins : 1 mâle et 5 femelles pesant entre 180 et 210 g. ; carence partielle : 8 mâles et 16 femelles pesant entre 215 et 305 g.

Nous avons soumis à une carence totale en acide ascorbique 5 mâles et 3 femelles pesant entre 330 et 390 g. et dont l'évolution des symptômes cliniques a montré que nos résultats étaient comparables à ceux que d'autres auteurs ont obtenus avec des régimes différents du nôtre. Nous comparerons en outre certaines des lésions de ces animaux en scorbut aigu avec celles des animaux en scorbut chronique.

Nous avons choisi le régime scorbutigène prescrit par Mouriquand et Michel qui consiste en : orge complet moulu (en pâtée) 30 g. ; foin très sec (datant de 2 ans) 10 g. ; eau à volonté, que nous avons modifié quelque peu en donnant à volonté l'orge moulu sec et le foin. Ce régime a l'avantage d'être très simple à réaliser ; les animaux s'y habituent fort bien ; il est en outre totalement dépourvu de vitamine C¹, ce qui n'est pas le cas du régime de Pirani et coll. Enfin, s'il ne contient pas, comme les régimes de Wolbach (1926) et de Terzi, de petites quantités des vitamines A et D, il est, d'après les tables publiées par Winkelmann (1945), par Hoffmann-La Roche (1946) et par L. Randoïn et coll. (2^e édition), riche en vitamines B₁, B₂, B₆, ainsi qu'en acide pantothénique. Selon L. Randoïn et coll., l'orge contient un peu de vitamine E. Chez aucun de nos animaux, témoins ou carencés, nous n'avons observé de lésions dues aux avitaminoses A ou D ; les témoins n'ont pas non plus présenté de lésions musculaires imputables à une avitaminose E.

Nous avons donné aux témoins le premier jour 5 mg., le deuxième jour 20 mg. d'acide ascorbique per os ; par la suite, nous avons incorporé à l'orge, tous les deux jours, 100 mg. par animal de vitamine C en poudre. Les besoins du cobaye qui varient, selon les auteurs, de 2 mg. par jour (Pirani, 1949) à 10 mg. (Meiklejohn, 1953), 10 à 20 mg. (Ecker et Pillemer, 1940) et 50 mg. par jour (Giroud et Ratsimamanga, 1942), ont été ainsi largement couverts.

Les animaux en carence partielle ont reçu chaque jour 0,5 mg. d'acide ascorbique dissous dans 1 cc. d'eau et administré par la bouche au moyen d'une seringue à tuberculine. Pour être tout à fait exact, il aurait fallu établir pour chaque animal un quotient Poids/Vitamine C et modifier à chaque pesée les doses d'acide ascorbique, ce qui aurait demandé une précision à laquelle nos solutions et la graduation de nos seringues ne peuvent pas prétendre.

Chaque semaine, les cobayes ont été pesés et, à cette occasion, nous avons examiné la démarche, le tonus musculaire, la mobilité et les articulations des quatre membres, ainsi que les incisives de chaque animal.

Cinq cobayes en hypovitaminose C sont morts de broncho-pneumonie après 2 à 3 semaines ; nous avons sacrifié les autres après 2, 5, 6, 8, et 10 semaines, 3, 3½, 4½, 6, 8, 10 et 12 mois.

Plutôt que de tuer les témoins à date fixe, nous avons préféré en sacrifier un de temps à autre pour contrôler l'intégrité de ses articulations et de ses tissus périarticulaires.

Avant sa mort, chaque animal a été isolé dans une cage durant environ 18 heures et mis à la diète hydrique pour que l'électrophorèse des sérums² soit faite dans des conditions aussi constantes que possible.

Etourdis d'un coup sur la nuque, les animaux ont été saignés par section de la carotide et de la veine jugulaire. Le sang recueilli dans des tubes à essai a été immédiatement centrifugé à 1800 tours/min. pendant 3 à 4 min., puis le sérum prélevé sur le culot a été mis à la glacière à 8° avant de subir l'électrophorèse.

¹ Les dosages, aimablement effectués par les Laboratoires de la maison F. Hoffmann-La Roche et Cie à Bâle, ont révélé une teneur en acide ascorbique inférieure à 5 mg. par kg. pour l'orge et nulle pour le foin.

² R. Lagier, J. Monnier et A. Cruchaud : Travail à paraître.

Les articulations et tissus périarticulaires des genoux et des hanches, immédiatement prélevés, ont été laissés 3 jours à la glacière dans du formol à 4 % de pH 7. Une fois la fixation achevée, les pièces, au préalable soigneusement lavées, ont été plongées dans le décalcificateur électrolytique pendant 36 à 48 heures suivant leur taille. Cette méthode, qui a l'avantage de raccourcir le temps de décalcification, a l'inconvénient de faire disparaître une partie de l'hémosidérine des cellules. Après un nouveau lavage à l'eau courante d'au moins 10 heures, les pièces ont subi une lente déshydratation commençant par l'alcool à 30° ; elles ont été passées dans le xylol et incubées durant 36 heures dans de la paraffine à 56° avant d'être coulées.

Les coupes, à 7 μ , ont été colorées par l'hématoxyline-éosine, la méthode de van Gieson, le trichrome et l'hématoxyline-acide phosphotungstique de Mallory, l'imprégnation argentique selon Tibor Pap et le bleu de Toluidine à 1 % de pH 4 pour mettre en évidence les mucopolysaccharides acides.

Observations cliniques et radiologiques.

Courbes de poids. Leur étude montre que presque tous les animaux, quel que soit leur régime, prennent du poids au cours de la 1^{re} semaine ; très rares sont ceux dont le poids reste stationnaire ou diminue.

Les *témoins* présentent, durant les semaines et les mois suivants, une courbe d'ascension continue et régulière qui ne montre de chutes, d'ailleurs rapidement compensées, qu'au voisinage de 600 g. A la fin du 8^e ou au cours du 9^e mois, les animaux atteignent 700 g. et se maintiennent un peu au-dessus de ce chiffre.

La courbe des *animaux en hypovitaminose* présente un palier durant les 2^e et 3^e semaines, parfois durant la 4^e semaine ; elle descend même un peu dans de rares cas, pour se remettre à monter assez régulièrement ensuite. Quelques animaux perdent du poids d'une façon continue et meurent en état d'épuisement et d'infection pulmonaire ; chez le plus grand nombre, cependant, le poids se stabilise entre 450 et 600 g. après 8 mois. Deux animaux dépassent 600 g., l'un d'eux atteignant même plus de 700 g.

Les *animaux en carence totale*, à partir de la 2^e semaine déjà, rarement à partir de la 3^e, amorcent une chute de la courbe, chute qui ne fait que s'accroître jusqu'à la mort.

Etat clinique. Les témoins n'ont présenté aucune modification durant l'expérience au cours de laquelle ils sont demeurés vifs comme des animaux normaux.

Les *animaux en scorbut chronique*, sans lésion durant les 2 premières semaines, présentent, au cours de la 3^e, des difficultés à la marche qui se traduisent par de la claudication, des sautilllements, des douleurs à la mobilisation des pattes postérieures qui sont contractées en légère flexion ; la palpation des articulations ne semble pas douloureuse ; il existe une très discrète tuméfaction au niveau des genoux ; les dents sont intactes.

Visibles surtout chez des animaux dont la courbe de poids tend à s'abaisser ou reste stationnaire, ces symptômes s'amendent au cours de la 4^e semaine, en même temps que s'amorce la reprise pondérale. Ils réapparaissent cependant

vers la 5^e semaine, discrets et souvent accompagnés d'une hypotonie musculaire. Tous les animaux commencent à présenter des troubles trophiques de leurs incisives qui finissent par se briser au niveau des gencives, repoussent et recommencent ce cycle de lésions qu'on trouvera tout au long de l'expérience. Les lésions articulaires et musculaires restent stationnaires jusqu'à la fin de la 10^e semaine, moment où des animaux jusque là indemnes commencent à présenter des tuméfactions articulaires surtout marquées aux genoux. Dans quelques rares cas, la mobilité des hanches semble limitée.

A la fin de la 14^e semaine, la palpation des genoux de certains animaux révèle d'importantes modifications ostéo-articulaires, ainsi qu'une tuméfaction de la musculature des membres postérieurs. Les articulations des coudes, des hanches, des poignets et des épaules sont atteintes successivement au cours des semaines suivantes. La gêne à l'extension est, pour les genoux et les hanches, d'apparition plus précoce que la limitation de la flexion, aussi les genoux se fixent-ils plus volontiers en flexion, les hanches en flexion et en adduction ou abduction. Il a donc fallu 80 à 100 jours pour que se manifestent ces « paralysies » du train postérieur apparues dans les expériences de *Mouriquand* (1951, 1952) et dans celles de *Terzi* (1951) du 70^e au 80^e jour déjà.

Après 24 semaines, des lésions se sont constituées chez presque tous les animaux ; elles sont très considérables aux membres postérieurs où le genou est le plus gravement atteint : tuméfaction articulaire, fixation en flexion ou en extension, atrophie musculaire, apparition de nodules périarticulaires osseux ou cartilagineux. Les pattes dont l'articulation est fixée en extension dessinent un arc de cercle à convexité externe. Les hanches sont immobilisées souvent en flexion, rarement en extension avec adduction ou abduction.

Ces lésions vont persister avec des phases d'aggravation et de stabilisation ; elles ne seront réversibles en aucun cas. Les animaux semblent s'en accommoder assez bien, soit qu'ils sautillent sur leurs deux pattes postérieures fixées en flexion, soit qu'ils traînent une patte fixée en extension.

Après 12 mois de régime, la nature des lésions ne s'est pas modifiée, seule s'est accentuée leur gravité.

Trois cobayes ont fait une fracture spontanée du fémur, avec guérison par constitution d'un gros cal.

Chez les cobayes d'une même cage, les lésions articulaires apparaissent à des moments très divers ; celui de nos cobayes qui pèse plus de 700 g. ne présente, après un an, que quelques troubles trophiques de ses incisives ; celui qui dépasse 600 g. montre une tuméfaction très modérée d'un genou ; les deux autres animaux de la même cage sont, par contre, gravement atteints.

Du point de vue clinique, on peut diviser la durée de l'expérience en 5 périodes :

1^o durant les 4 premières semaines, les cobayes ne constituent pas de lésions et ne montrent que quelques difficultés à la marche qui peuvent disparaître ;

2^o de la 5^e à la 10^e semaine, les troubles de la marche notés au début réapparaissent, plus accentués. Nous pensons que ces phénomènes sont dus à l'exsudation ; nos dissections ne nous ont pas permis de mettre en évidence d'hémorragies macroscopiques ;

3^o de la 11^e à la 14^e semaine, des lésions articulaires et périarticulaires

s'installent chez les animaux les plus sensibles ; les membres postérieurs sont plus souvent atteints que les membres antérieurs ;

4^o de la 14^e à la 24^e semaine, se constituent les lésions définitives qui ne feront que s'aggraver au cours de la dernière période (5^o).

Les *animaux en carence totale* gardent un aspect normal durant la 1^{re} semaine ; à la fin de la 2^e apparaît un état d'adynamie qui coïncide avec la perte de poids ; placés sur un espace découvert, les cobayes restent immobiles, les pattes ramenées sous le corps et n'appuyant que les talons sur le sol ; si on les oblige à marcher, ils se traînent ou claudiquent péniblement. Leurs attitudes traduisent une hypotonie généralisée, ainsi que des douleurs musculo-articulaires ; ces dernières sont mises en évidence par la palpation qui révèle également une tuméfaction périarticulaire au niveau des genoux.

L'état s'aggrave les jours suivants et les animaux meurent amaigris avec des hémorragies sous-pleurales, paravertébrales, périarticulaires, gastriques et avec une diarrhée sanglante.

Ainsi les symptômes se succèdent dans nos cas un peu plus rapidement que dans ceux que décrivent *Mouriquand* (1951) et *Terzi* (1951).

Radiographies. Les *témoins* n'ont présenté de lésion sur aucune radiographie.

Jusqu'à la 4^e semaine, les *animaux en scorbut chronique* ne montrent aucune altération de leur image radiologique.

Dès la 5^e semaine, apparaît une lésion qui se retrouvera chez presque tous les animaux : l'ostéoporose fémoro-tibiale épiphysaire et métaphysaire qui s'aggraverait durant quelques semaines et finira par demeurer relativement stable.

Un peu plus tard, on note une densification de la corticale du tibia et du fémur qui, tout d'abord régulière, se modifiera après 9 ou 10 semaines pour donner aux diaphyses un aspect irrégulier, souvent bosselé et de densité inégale. Nous pensons que le terme de « périphérisation du calcium » employé dans ce cas par *Mouriquand* (1948, 1951) et par *Terzi* (1951), s'il définit bien une image radiologique, ne correspond pas à une entité anatomique. L'histologie démontre, en effet, comme nous le verrons, que les images d'engainement sont dues à des proliférations ostéophytaires.

C'est également vers la 9^e-10^e semaine que l'épiphyse tibiale paraît s'élargir par rapport à la diaphyse et donne naissance à l'image d'un pavillon de cornet à piston, probablement due à l'effondrement de la partie sous-métaphysaire de la diaphyse, région où l'ostéoporose est tout particulièrement marquée.

Le péroné, souvent irrégulier, incurvé, montre également une densification diaphysaire.

Ces signes vont persister et s'aggraver durant toute la période de carence, n'épargnant que de très rares animaux.

Les membres antérieurs montrent des modifications tardives et ce n'est guère que vers la 14^e semaine que nous voyons l'ostéoporose épiphysio-métaphysaire s'installer à l'articulation du coude et les diaphyses s'épaissir. Encore ces altérations qui atteignent plus souvent le cubitus que l'humérus et le radius sont-elles moins accusées qu'aux membres postérieurs.

D'autres modifications radiologiques, inconstantes et difficiles à apprécier, n'apparaissent qu'à partir du 9^e mois : léger aplatissement de la tête fémorale,

aspect dentelé et flou du contour des épiphyses fémorale et tibiale, pincement de l'espace articulaire du genou, proliférations ostéo-cartilagineuses dans le creux poplité, densification diffuse de toute une diaphyse et, parfois, prolifération d'un ostéophyte épiphysaire.

Enfin, dans un cas, nous avons noté, après 240 jours, une nette image d'arthrose du genou, avec disparition de l'espace articulaire, déformation des surfaces, ostéosclérose sous-chondrale et ostéoporose épiphysaire.

Aucun de nos animaux n'a montré de résorption du col fémoral ni de grands ostéophytes diaphysaires en goutte ou en épine (*Mouriquand*, 1940, 1948).

Observations histologiques.

Les lésions du scorbut chronique apparaissent à des moments qui diffèrent d'un cobaye à l'autre et suivant le tissu examiné. Cela illustre une fois encore le fait que chaque animal réagit à l'hypovitaminose C avec une sensibilité et des modalités qui lui sont propres. Il faudrait donc, comme nous le ferons pour la musculature, l'os diaphysaire et les vaisseaux, étudier chaque tissu séparément ; nous préférons cependant envisager une articulation comme un tout et décrire d'abord l'ensemble des lésions les plus massives et les plus caractéristiques que nous ayons obtenues : *les arthroses*.

Articulations fémoro-tibiales.

Deux animaux ont en effet présenté, après 240 et 297 jours de régime, une arthrose du genou droit. Plusieurs de nos sujets ont, en outre, montré des modifications de leurs tissus articulaires dont certaines peuvent être considérées comme des lésions isolées d'arthrose ainsi que nous le verrons plus loin.

Nous ne donnons des images que nous avons vues qu'une interprétation fondée sur l'histologie ; une description topographique aurait en effet exigé des coupes en série que nous n'avons pas faites.

Arthrose après 240 jours de carence. La disparition de l'espace articulaire qui frappe dès l'abord n'est pas la seule déformation que présente cette articulation ; il y a en effet un déplacement antéro-postérieur qui met le tibia en retrait par rapport au fémur, et un aplatissement de l'épiphyse tibiale qui se trouve ainsi surplomber la diaphyse sur sa partie postérieure. Le volume de l'épiphyse fémorale paraît conservé ; la partie antérieure de la capsule articulaire n'a subi ni élévation, ni raccourcissement. Le creux poplité, par contre, où la capsule ne comporte normalement qu'un coussinet adipeux sous la synoviale, est ici comblé par des nodules cartilagineux développés en tissu fibreux et dont l'un d'eux présente même une ossification.

Le contour des épiphyses est beaucoup plus altéré que leur volume ; les surfaces articulaires épiphysaires et méniscales ont un aspect vallonné et trouvent une nouvelle congruence en s'adaptant l'une à l'autre.

Le cartilage articulaire du fémur est, au contact de la rotule, usé jusqu'au niveau des cellules columnnaires ; ses fibres collagènes apparaissent à l'imprégnation argentique et prouvent ainsi qu'il y a démasquage fibrillaire. Cette surface accidentée est, par endroits, recouverte de languettes conjonctives.

A 8 mm. de la marge ostéo-cartilagineuse, on remarque un enfoncement de la surface articulaire (fig. 1 a), de 0,5 mm. de longueur et de 0,5 mm. de

profondeur, auquel correspond une excroissance fibro-cartilagineuse du ménisque sus-jacent ; le cartilage d'encroûtement a disparu ; il est remplacé par une mince lame de tissu fibreux qui recouvre l'os sans le résorber.

Dans la zone de contact avec le tibia, le cartilage est très irrégulier, tantôt en voie de dégénérescence avec perte de la basophilie, dissociation des groupes isogéniques, nécrose des chondrocytes (fig. 1 b ; fig. 2 →), tantôt en prolifération, montrant alors des cellules désordonnées, non disposées en groupes isogènes, souvent dépourvues de chondroplastes, ainsi que des fibres argyrophiles fragmentées, courtes et tortueuses. La métachromasie de la substance fondamentale est inégale d'un endroit à l'autre, sans que ces inégalités correspondent à la limite entre les zones de prolifération et de dégénérescence.

Venant des espaces médullaires de l'os sous-chondral, des bourgeons fibro-vasculaires pénètrent dans le cartilage d'encroûtement, mais il n'y induisent pas l'apparition d'une ossification.

Le cartilage articulaire du tibia est mince sur la partie postérieure de l'épiphyse où il est recouvert par un feuillet fibreux de la capsule ; il est tantôt mince, tantôt épais dans les zones de charge où il présente un démasquage fibrillaire ainsi que quelques fissures (fig. 1 c).

En dehors de la zone d'appui du fémur, il n'y a pas de démasquage fibrillaire, mais un épaississement cartilagineux dû à la prolifération de chondrocytes typiques dans les couches profondes, tandis que, dans les couches superficielles où la prolifération est plus active, les cellules sont désordonnées, dépourvues de cavité chondroplastique et moins différenciées (fig. 1 d ; fig. 3). L'aspect de cette régénération est celui d'un tissu fibrochondroïde.

La métachromasie de la substance fondamentale est irrégulière, elle est faible dans les zones de prolifération cellulaire. Les fibrilles de la substance interstitielle qui n'apparaissent pas à la coloration de Tibor Pap dans un cartilage normal, sont, au contraire, bien mises en évidence là où il y a démasquage fibrillaire, comme là où les cellules cartilagineuses prolifèrent. Elles sont courtes, fragmentées, irrégulières, effilochées.

À la partie antérieure de l'articulation, la prolifération des chondrocytes aboutit, entre le ménisque et le tibia, à une synchondrose due à la métaplasie chondroïde d'un pannus fibro-vasculaire situé entre les deux surfaces articulaires et provenant de la capsule (fig. 3).

Le cartilage articulaire du ménisque présente les mêmes altérations que ceux du tibia et du fémur. Les inégalités, les vallonements de sa surface s'adaptent à ceux des autres surfaces articulaires. La capsule se prolonge sur le ménisque en un pannus qui résorbe le cartilage (fig. 1 e). Elle envoie également 2 languettes fibreuses qui s'accolent sur les cartilages tibial et fémoral où elles déterminent une altération de la substance fondamentale dont la métachromasie disparaît, et un démasquage des fibrilles qui deviennent visibles à l'imprégnation argentine.

Au niveau des zones de charge, particulièrement dans le fémur, il y a une ostéosclérose sous-chondrale (fig. 2) ; les lignes de remaniement donnent, par endroits, aux trabécules massives, l'aspect d'un os en agathe. Cette sclérose se fait, sans que l'os soit mis à nu, sous un cartilage profondément altéré, mais non pénétré par des bourgeons vasculaires (Rutishauser et Grasset, 1954). Les espaces intertrabéculaires sont élargis, ils contiennent des bourgeons médul-

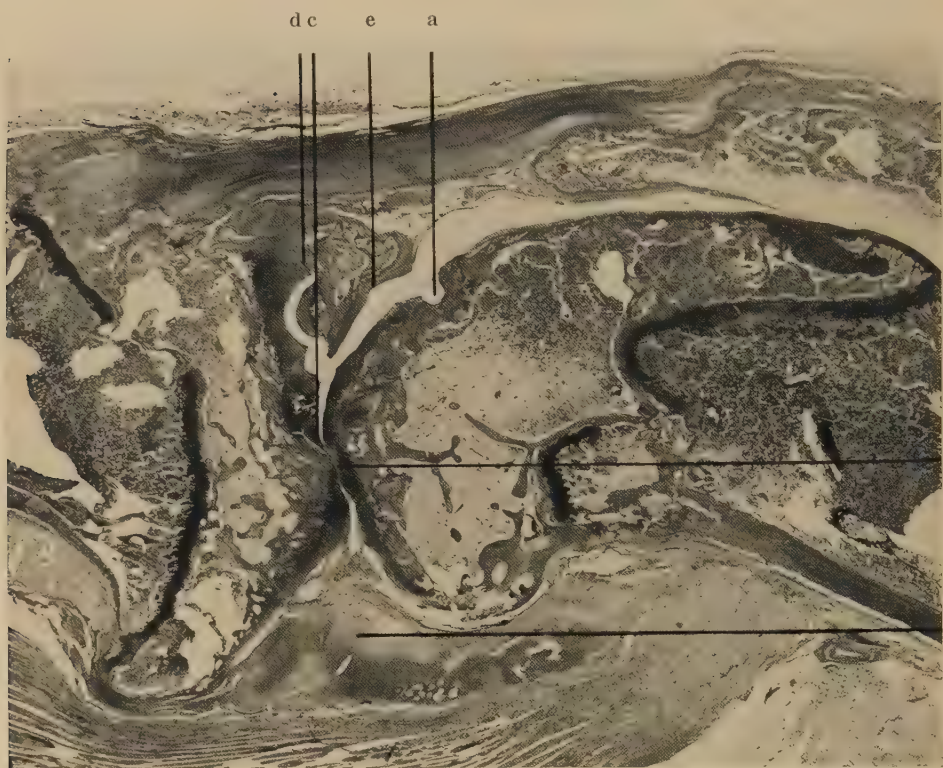


Fig. 1. Arthrose du genou. a) enfoncement de la surface articulaire ; b) cartilage articulaire en voie de dégénérescence ; c) démasquage fibrillaire et fractures du cartilage tibial ; d) zone de prolifération des cellules cartilagineuses et synchondrose tibio-méniscale ; e) pannus sur le cartilage du ménisque ; f) chondromatose poplitée. (Cobaye 552. Hémat.-éos. Gr. = 10 X.)

lares provenant d'une moelle épiphysaire fibrillaire. Ce tissu conjonctif à cellules jeunes, à grand noyau clair, subit une métaplasie chondroïde avec formation de kystes de fibro-cartilage en bordure desquels l'os est souvent jeune, car il s'appose un peu d'ostéoïde sur les trabécules existantes. La résorption de l'os n'est pas ostéoclasique mais fibro-vasculaire. Les kystes fibro-cartilagineux ne sont point pénétrés par des vaisseaux, ils ne peuvent donc pas, actuellement, subir de remaniement et s'ossifier. La transformation des cellules mésenchymateuses en ostéoblastes est, en premier lieu, responsable de la densification de l'os qui, d'abord métaplasique, devient appositionnel lorsque les trabécules sont constituées.

La fibrose de la moelle n'existe, dans l'épiphyse, qu'au-dessous des zones de pression. Encore ne s'agit-il que d'un réseau très lâche de fibrilles argyrophiles qui ne se densifie qu'au contact de la plaque osseuse sous-chondrale et ne se transforme jamais en collagène. Les petites artères présentent un œdème sous-intimal.

a b

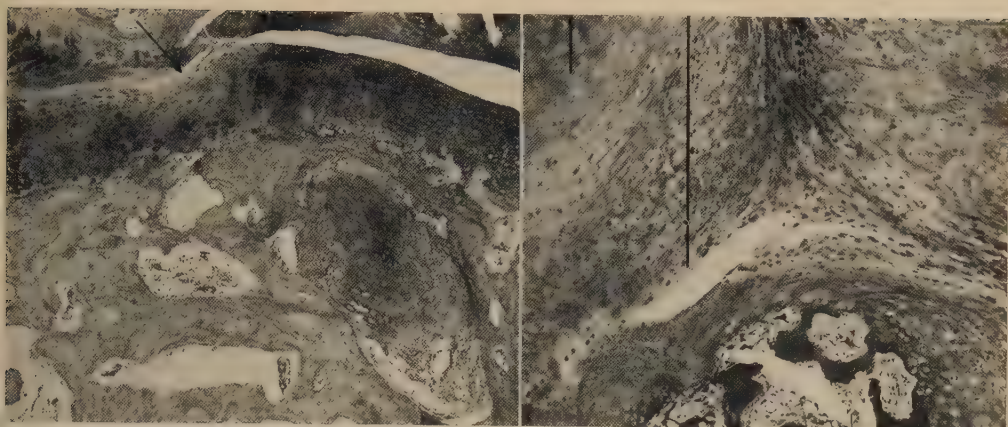


Fig. 2.

Fig. 3.

Fig. 2. Kyste de fibro-cartilage dans un os sous-chondral sclérosé ; dégénérescence mucoïde du cartilage d'encroûtement avec perte de la basophilie de la substance fondamentale (→). (Cobaye 552. Hémat.-éos. Gr. = 53 ×.)

Fig. 3. Synchondrose tibio-méniscale. Régénération du cartilage articulaire ; a) prolifération des cellules de la couche profonde ; b) prolifération des cellules de la couche superficielle : tissu fibro-chondroïde. (Cobaye 552. van Gieson. Gr. = 64 ×.)

Les cartilages de conjugaison du tibia et du fémur sont interrompus sur quelques millimètres, sans qu'il y ait de fracture ou de signe de dégénérescence des extrémités libres.

Arthrose après 297 jours de carence. Il s'agit d'une articulation fémoro-tibiale dont les lésions, si elles sont moins massives, dans l'ensemble, que celles que nous venons de décrire, n'en présentent pas moins tous les caractères de l'arthrose (fig. 4). La seule déformation importante des épiphyses est un aplatissement des surfaces articulaires. Du côté antérieur, la capsule n'est ni allongée, ni rétractée ; du côté poplité, le fibro-cartilage qui a remplacé le tissu adipeux normal adhère à l'épiphyse tibiale et y pénètre comme un coin à l'extrémité duquel les trabécules de cartilage se calcifient ; les ostéoblastes déposent alors de l'ostéoïde et il y a production d'une ossification de type enchondral (fig. 4 a).

L'aplatissement des surfaces articulaires se fait surtout là où elles sont au contact l'une de l'autre. A ce niveau, le cartilage qui est mince (fig. 4 b), devient éosinophile ; les cellules sont rares, isolées ; dans les couches superficielles qui sont nécrosées, les chondrocytes disparaissent et ne laissent subsister que quelques chondroplastes gonflés (fig. 5). La métachromasie est fort diminuée dans ces régions où l'imprégnation argentique ne met même plus en évidence le démasquage des fibres argyrophiles.

De part et d'autre de la zone d'appui des surfaces articulaires, la limite entre la couche basale et la couche superficielle du cartilage est très basophile ;

b c d a e

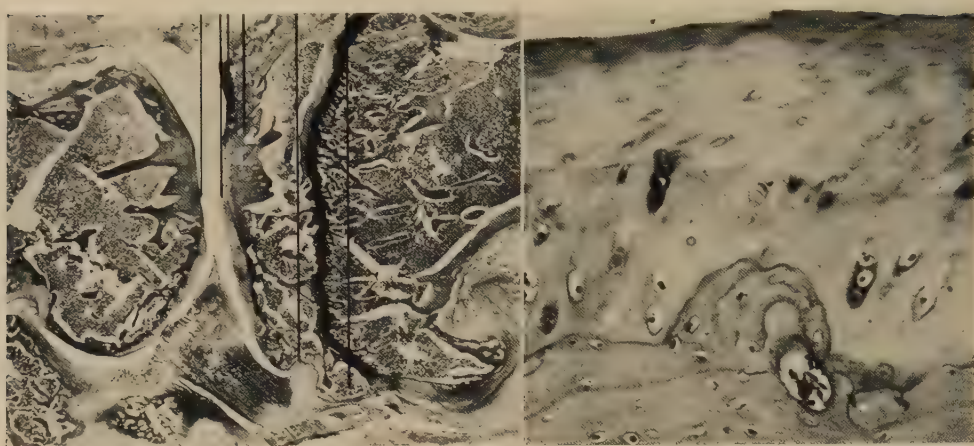


Fig. 4.

Fig. 5.

Fig. 4. Arthrose du genou. a) pénétration d'un coin de fibro-cartilage dans l'épiphyse tibiale ; b) zone d'appui des surfaces articulaires, éosinophilie et nécrose fibrinoïde du cartilage ; c) calcification du cartilage dans les zones périphériques ; d) petit kyste de fibro-cartilage dans l'os sous-chondral ; e) ostéophyte marginal. (Cobaye 526. Hémat.-éos. Gr. = 7,2 $\times$.)

Fig. 5. Nécrose du cartilage articulaire du tibia. Eosinophilie et aspect granulaire de la substance fondamentale. Disparition des chondrocytes laissant vides les chondroplastes. (Cobaye 526. Hémat.-éos. Gr. = 177 $\times$.)

les chondrocytes, un peu plus nombreux, ne sont que rarement disposés en groupes isogènes. Dans les zones plus périphériques encore (fig. 4 c), du calcium se dépose dans tout le cartilage d'encroûtement et l'on remarque, dans la couche basale, la présence de minuscules aires de nécrose fibrinoïde de 40 à 60 μ de diamètre, qui voisinent avec des chondroplastes vides et des chondrocytes en voie de lyse. Ainsi, malgré des déformations moins grossières que celles du cas précédent, les signes de dégénérescence du cartilage articulaire sont plus importants dans cette arthrose où ils ne sont même pas accompagnés de phénomènes de régénération.

Au niveau des zones de charge, l'os sous-chondral est sclérosé ; dans l'épiphyse tibiale, il est au contact d'une moelle fibreuse assez pauvre en fibrilles argyrophiles et contient, dans ses espaces intertrabéculaires, de très petits kystes de fibrocartilage (fig. 4 d). Cet os est, comme dans le cas précédent, d'abord métaplasique, puis appositionnel.

Le cartilage de conjugaison n'est interrompu ni sur le tibia, ni sur le fémur ; les trabécules de calcification provisoire sont nombreuses mais courtes ; l'ostéoïde s'y dépose normalement.

La marge chondro-osseuse de la face postérieure du tibia est le siège d'une importante modification : au-dessous de la ligne du cartilage de conjugaison, s'est développé un grand ostéophyte formé d'os spongieux et recouvert

de fibro-cartilage (fig. 4 e). L'orientation de cet ostéophyte que la pression des muscles incline vers la diaphyse et le fait qu'il contienne de la moelle hémato-poïétique parlent pour une croissance lente.

Le fibro-cartilage du ménisque est pénétré par des bourgeons vasculaires qui le résorbent. Des noyaux cartilagineux, dont nous verrons plus loin le mode de formation, remplissent le creux poplité ; on trouve également dans celui-ci, tout comme à l'extrémité de l'ostéophyte tibial, de petits nodules hyalins.

Les adhérences entre la capsule articulaire et le cartilage d'encroûtement de la face antérieure du tibia et du fémur sont aussi visibles chez le normal lorsque les coupes s'éloignent du plan sagittal médian, si bien que nous ne leur accordons pas ici une grande importance.

Chez plusieurs autres animaux, nous avons obtenu des lésions dont certaines peuvent être considérées comme des modifications préarthrosiques ou des éléments isolés d'arthrose.

Le cartilage articulaire est atteint très tôt.

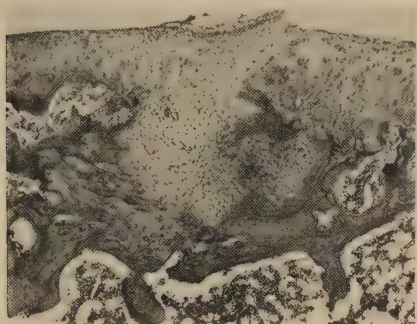


Fig. 6. Zone de surcharge sur le fémur. Tissu fibro-cartilagineux vascularisé entouré d'une zone d'ostéosclérose. (Cobaye 561. Hémat.-éos. Gr. = 45 $\times$.)

Chez un animal au 35^e jour de carence, nous constatons, sur la face antérieure du fémur, à 8 mm. de la marge ostéo-cartilagineuse, la présence d'une interruption, sur $\frac{1}{2}$ mm., du cartilage d'encroûtement qui est remplacé par un fibro-cartilage vascularisé, lui-même bordé d'une zone d'ostéosclérose (fig. 6). Os et fibrocartilage sont séparés par un tissu à cellules peu différenciées, entourées d'une substance fondamentale éosinophile dont les fibrilles prennent mal l'argent. Du côté du cartilage, ce tissu est fibro-chondroïde, il est fibro-ostéoïde du côté de l'os ; celui-ci est donc d'abord fibrillaire, il est ensuite appositionnel. Il y a en surface une adhérence rompue avec la synoviale.

Cette interruption du cartilage d'encroûtement peut être considérée comme une zone de surcharge, car elle en a l'expression histologique (*Rutishauser et Majno*, 1949, 1950) ; elle est en outre située sous la zone d'appui du ménisque et correspond, du côté tibial, à une importante atrophie du cartilage articulaire qui est résorbé à un endroit par un pannus capsulaire, ainsi qu'à un enfouissement de la plaque osseuse sous-chondrale. La contre-épreuve consisterait à examiner ce qui se passe en cas de déplacement des constituants articulaires, mais notre étude n'a pas porté sur ce point.

Les lésions préarthrosiques du cartilage articulaire apparaissent chez des animaux soumis à une carence prolongée ; elles se voient, comme dans l'arthrose humaine, sur la face antérieure du cartilage fémoral et sur la face interne de la rotule (Collins, 1949).

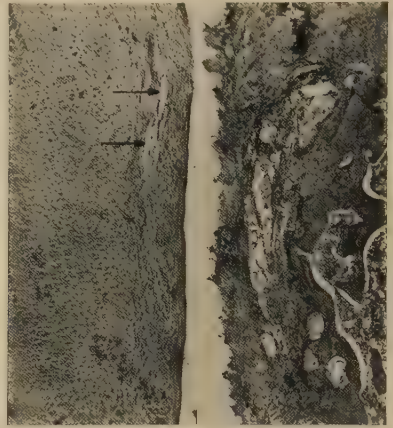


Fig. 7. Régénération imparfaite du cartilage d'encroûtement du fémur. Début d'ostéo-sclérose sous-chondrale. Zones de dégénérescence mucoïde (→) dans le tendon rotulien et métaplasie chondroïde. (Cobaye 549. Hémat.-éos. Gr. = 49 X.)

Chez un cobaye en expérience depuis 106 jours (fig. 7), cette atteinte est caractérisée par une régénération imparfaite là où cette régénération devrait être particulièrement importante (zone sous-rotulienne) : diminution de la basophilie et de la métachromasie de la substance fondamentale, aspect désordonné des chondrocytes en prolifération sans formation de groupes isogènes, fragmentation et entrecroisement des fibrilles argyrophiles qui sont grossières. La surface articulaire est irrégulière et effilochée. Au contact du cartilage, la couche superficielle du tendon rotulien est normale, mais en profondeur, le tissu tendineux présente des zones de dégénérescence mucoïde et des nodules de métaplasie chondroïde où les fibres précollagènes sont petites et tordues. Sous le cartilage d'encroûtement du fémur, il y a un début d'ostéosclérose : les espaces intertrabéculaires contiennent des nodules de fibro-cartilage et des bourgeons médullaires fibreux.

Dans un cas plus avancé (173 jours de régime), les lésions du cartilage articulaire de la face antérieure du fémur se sont encore accentuées : la limite ostéo-chondrale forme une ligne très vallonnée ; il y a un véritable démasquage des fibrilles qui fixent mal l'argent ; les chondrocytes, désordonnés, sont souvent dépourvus de cavité chondroplastique ; beaucoup de chondroplastes sont vides ; la substance fondamentale a perdu presque toutes ses propriétés tinctoriales. Ce cartilage est soumis à d'importantes frictions puisqu'il est sous-rotulien ; le cartilage qui lui fait suite sur l'épiphyse fémorale a un aspect normal ; le passage de celui-ci à celui-là se fait par disparition progressive des propriétés tinctoriales et morphologiques.

Les lésions du cartilage d'encroûtement affectent, chez nos deux animaux en carence depuis 357 jours, un type un peu différent de celles que nous avons vues chez les cobayes au régime depuis 240 et 297 jours.

Elles sont toujours en relation avec des adhérences et des pannus capsulaires.

Les adhérences entre la capsule et le cartilage articulaire et les *pannus fibro-vasculaires* sont fréquents. Un animal mis au régime depuis 35 jours présente déjà un accollement de la capsule sur le cartilage d'encroûtement qui est résorbé et perd sa métachromasie. Chez les cobayes en expérience depuis 357 jours, l'accolement a lieu sur des surfaces plus étendues, se rapproche du pôle de l'épiphyse, diminue le volume de la cavité articulaire et réduit ainsi la mobilité de l'articulation. Dans ces cas, la capsule n'est pas toujours complètement transformée en une masse fibreuse ; le tissu adipeux normal peut subsister et un liseré de fibrose n'exister qu'au niveau de l'adhérence.

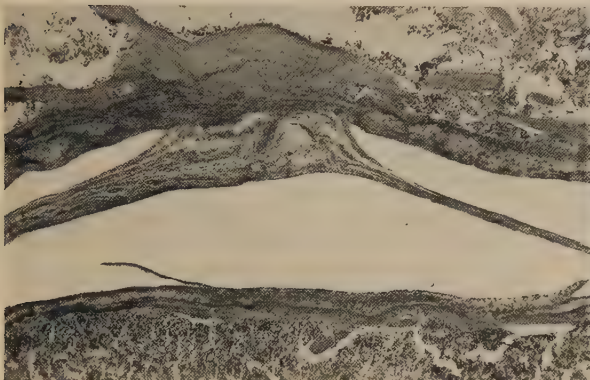


Fig. 8.

Fig. 8. En haut : pannus fibro-vasculaire sur la face articulaire de la rotule envoyant 2 longs prolongements dans la cavité articulaire. En bas : pannus lamellaire fibro-vasculaire résorbant le cartilage de la face antérieure de l'épiphyse fémorale en regard du précédent. (Cobaye 532 ; genou gauche. Hémat.-éos. Gr. = 56 X.)

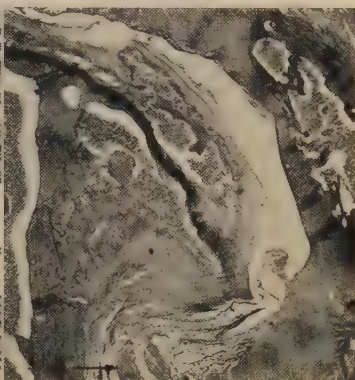


Fig. 9.

Fig. 9. Chondro-ostéophyte de la marge antérieure du fémur. Dans le récessus capsulaire : sinus veineux stasiés et kyste de dégénérescence mucoïde (→). (Cobaye 531. Hémat.-éos. Gr. = 17 X.)

Le moment d'apparition des *pannus* est assez tardif puisque nous ne voyons le premier qu'après 106 jours de régime ; ils prennent souvent naissance dans le récessus capsulaire antérieur et progressent en une mince lamelle fibro-vasculaire sur l'épiphyse fémorale dont ils résorbent et remplacent le cartilage. On les voit aussi fréquemment sur la face articulaire de la rotule. Nous avons trouvé l'un des plus importants de ces *pannus* chez un animal au 357^e jour de carence (fig. 8) ; le tissu fibreux qui forme sa base et qui s'est substitué au cartilage articulaire repose sur l'os sous-chondral et envoie dans la cavité articulaire 2 longues languettes fibro-vasculaires.

La présence de ces *pannus* dépend de la durée de l'expérience : ils ne manquent en effet dans aucune des articulations fémoro-tibiales de nos 2 cobayes de 357 jours. On les trouve aussi souvent sur les ménisques, là où ceux-ci sont ossifiés ; ils sont en général en regard d'un autre *pannus* situé

sur le fémur ou le tibia. Une fois la résorption du cartilage achevée, le tissu fibro-vasculaire du pannus peut demeurer tel quel ou être remplacé par un tissu adipeux semblable à celui de la capsule articulaire.

L'atrophie de l'os épiphysaire qui ne manque presque jamais intéresse toute l'épiphyse durant les premiers mois de la carence ; par la suite, elle semble se localiser à la région centro-épiphysaire ; à la périphérie, les trabécules sont de nombre et d'aspect normaux tandis que dans la région sous-chondrale, l'ostéo-sclérose est de type métaplasique et appositionnel. Chez nos deux animaux sacrifiés après 357 jours, on note, sur des coupes passant par le plan sagittal médian du tibia, une très importante ostéo-sclérose au-dessous de l'insertion des ligaments croisés. Cette ostéo-sclérose n'est visible dans aucun autre cas plus jeune ; la moelle n'est pas fibreuse à cet endroit et cet os est uniquement appositionnel.

Les altérations de la métaphyse qui apparaissent peu après le 20^e jour sont fort différentes de celles qu'on rencontre chez les cobayes en carence totale : on n'observe jamais de fibrose de la moelle (Gerüstmark) ni de champ de débris (Trümmerfeldzone) dû aux fractures des trabécules du cartilage calcifié. Les couches de prolifération ne sont atteintes, au début, que dans l'arrangement de leurs cellules qui sont moins nombreuses et dont la disposition en groupes isogènes est moins régulière que normalement. Les trabécules de calcification provisoire sont courtes et peu nombreuses ; elles peuvent même manquer totalement (Ham et Elliott, 1938) et, si elles ne se fracturent pas, l'ostéoïde s'y dépose néanmoins en quantité plus faible que chez les normaux.

Lorsque l'expérience dure depuis longtemps (140, 173, 240 et 357 jours), les cartilages de conjugaison tibial et fémoral sont interrompus sur quelques millimètres (fig. 1) ; cette ouverture, entre les moelles épiphysaire et diaphysaire est parfois occupée par un lac sanguin. Il n'y a pas de nécrose des chondrocytes, ni de modification de la substance fondamentale au niveau de l'interruption mais une prolifération cellulaire de régénération imparfaite. Les trabécules osseuses ne sont pas modifiées à cet endroit et la moelle n'est pas fibrosée, on peut donc exclure la possibilité d'une fracture. Plus la carence a duré longtemps, plus le cartilage de conjugaison est mince, pauvre en cellules et dépourvu de trabécules de calcification. Il est limité du côté épiphysaire et du côté diaphysaire par une bande d'os qui s'accroît par apposition.

La marge ostéo-cartilagineuse est le siège d'un remodelage dans 7 articulations appartenant à nos 5 cas les plus anciens (173, 240, 297 et 357 jours) ; il s'agit de chondro-ostéophytes de localisation et de morphologie particulières qui se voient soit sur la face antérieure du fémur (4 cas), soit sur la face postérieure du tibia (3 cas). Il n'y a jamais présence ni même ébauche, à d'autres endroits, de ces formations qui sont toujours inclinées vers la diaphyse par les pressions qu'exercent sur elles les muscles et les tendons.

La morphologie est particulière en ce sens qu'excepté un cas que nous avons déjà décrit (arthrose après 297 jours ; fig. 4), où l'ostéophyte est situé juste au-dessous du cartilage de conjugaison, tous les autres chondro-ostéophytes sont à cheval sur la marge ostéo-cartilagineuse. 3 éléments prennent part à leur développement : le cartilage d'encroûtement forme une des parois du dièdre dont la prolongation du cartilage de conjugaison est la bissectrice,

tandis qu'une expansion arciforme de l'os cortical vient constituer le 3^e élément de cette formation que recouvre du fibro-cartilage (fig. 9 et 10).

La pénétration de bourgeons vasculaires venant de la moelle détermine la genèse d'une ossification de type enchondral dont l'importance est un critère de l'âge du chondro-ostéophyte.

Les lésions de la *capsule articulaire* sont en général précoces (cobaye au 29^e jour de régime), mais elles peuvent, chez quelques animaux, n'être que



Fig. 10.

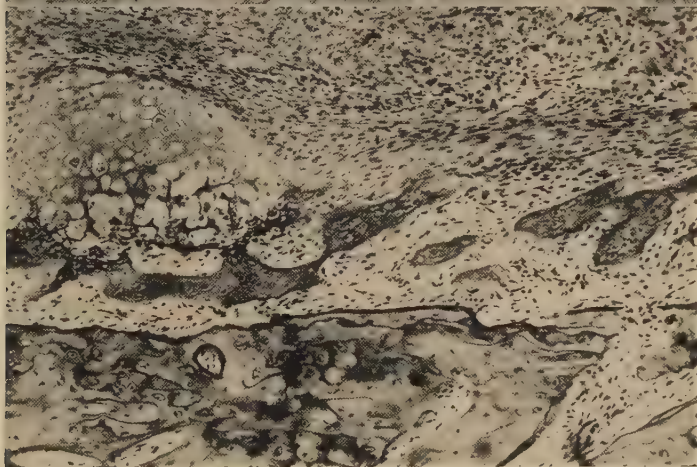


Fig. 11.

Fig. 10. Chondromatose dans la capsule du creux poplité. Fusion de plusieurs nodules. Synchronose avec le cartilage de conjugaison et le fibro-cartilage recouvrant un ostéophyte tibial à gauche ; avec une métaplasie chondroïde du périoste de la diaphyse fémorale à droite. (Cobaye 523. Hémat.-éos. Gr. = $\times 9$.)

Fig. 11. Prolifération du cambium. Métaplasie chondroïde et ostéophytose périostées. Résorption fibreuse et fibro-vasculaire de la corticale. (Cobaye 544. Hémat.-éos. Gr. = $75 \times$.)

fort tardives ou même totalement absentes. C'est ainsi que certaines articulations n'en ont pas présenté après 51, 63 ou même 357 jours.

Sous l'effet de l'exsudation, hémorragique ou non, des cellules mésenchymateuses remplacent peu à peu le tissu adipeux de la capsule ; un certain nombre de ces cellules se différencie en fibroblastes pour former un tissu conjonctif lâche. Ces fibroblastes ne sécrètent les mucopolysaccharides acides qu'en très faible quantité et les faisceaux collagènes sont fort peu nombreux si bien que ce tissu conjonctif garde longtemps un aspect jeune. Lorsque les cellules ont atteint l'état adulte, on ne peut encore parler de tissu fibreux, mais seulement de tissu fibrocytaire.

Malgré l'emploi du décalcificateur électrolytique, quelques macrophages chargés d'hémosidéridine témoignent d'hémorragies anciennes et voisinent avec des hémorragies récentes.

Lorsque la carence dure longtemps (173, 240, 297, 357 jours), il apparaît, dans le creux poplité, des nodules cartilagineux qui ne peuvent être confondus, les coupes passant par le plan sagittal médian, avec les cartilages sésamoïdes qu'on trouve normalement derrière chacun des condyles fémoraux. Cette chondromatose capsulaire est due à la métaplasie chondroïde d'un tissu fibrocytaire jeune.

La métaplasie a lieu, dans la capsule, à plusieurs endroits en même temps ; les noyaux de fibro-cartilage qui sont entourés d'un périchondre actif s'accroissent en périphérie, finissent par fusionner et s'ossifient lorsque des bourgeons vasculaires les pénètrent ; ils peuvent même dans certains cas (fig. 10) réaliser une synchondrose avec le cartilage de conjugaison et avec une métaplasie chondroïde périostée, si bien qu'il se forme un pont cartilagineux entre les deux os, avec immobilisation de l'articulation.

La métachromasie varie beaucoup d'un endroit à l'autre, sans qu'on puisse mettre ces variations en relation avec des modifications histologiques. Du côté articulaire, le périchondre se confond avec le tissu fibreux capsulaire qui est en général important à ce stade ; si l'on examine, par exemple, un cobaye au 173^e jour de régime, on remarque, sous la synoviale, un tissu conjonctif formé de cellules mésenchymateuses entourées d'une substance rouge au van Gieson, bleue au Mallory, rosée à l'hématoxyline-éosine, mais qui n'est pas métachromatique et dans laquelle il n'y a pas de fibres argyrophiles : il doit donc s'agir d'une substance fondamentale imparfaite, dépourvue de mucopolysaccharides acides et dans laquelle les éléments fibrillaires ne sont pas formés. Si l'on s'éloigne de la synoviale, on assiste à une différenciation des cellules mésenchymateuses en fibroblastes ; ceux-ci s'entourent de mucopolysaccharides acides et les formations fibrillaires puis fibreuses qui apparaissent deviennent visibles déjà aux colorations non spécifiques.

Les fibres précollagènes qui sont longues et prennent bien l'argent s'ordonnent parallèlement les unes aux autres, donnant à ce tissu l'aspect d'un conjonctif histologiquement normal dans lequel on peut trouver quelques rares et petites plages hyalines.

Les veines sont toujours stasiées et cette stase dont l'importance augmente avec la durée de l'expérience aboutit dans les cas avancés (240 à 357 jours) à l'agglomération de véritables sinus veineux. Dans le tissu fibrocytaire ou fi-

breux, il apparaît également des bourgeons vasculaires, tandis que la paroi des capillaires artériels est épaisse et rétrécit la lumière de ces vaisseaux.

Il y a enfin très souvent, dans les récessus capsulaires, tibial postérieur et fémoral antérieur, ainsi que dans la capsule, de grands kystes remplis de substance mucoïde (fig. 9).

Diaphyses.

Les modifications des diaphyses sont extrêmement précoces, puisqu'elles apparaissent, chez un de nos cobayes, après 23 jours de régime déjà. Elles consistent en atrophie et résorption osseuses, ostéophytose et métaplasie chondroïde sous-périostée, périostose engainante ; leur importance n'est pas toujours fonction de la durée de l'expérience.

Il est rare qu'une diaphyse ne présente qu'une sorte de lésion et plusieurs des modifications que nous venons de citer se trouvent en général réunies sur le même os.

L'atrophie de la corticale qui peut être très considérable est provoquée par une résorption fibreuse, fibro-vasculaire et lacunaire du côté du périoste, uniquement fibreuse et fibro-vasculaire du côté de l'endoste où elle est aussi beaucoup moins importante.



Fig. 12. Périostose engainante d'une diaphyse fémorale. 1) ligne d'arrêt séparant la corticale primitive de la corticale néoformée ; 2) ligne d'arrêt séparant les 2 corticales néoformées. (Cobaye 526. Hémat.-éos. Gr. = 37 X.)

L'apposition d'ostéoïde se voit presque toujours sur la face endostale de la diaphyse, rarement sur la face périostale. L'ostéophytose, par contre, fréquente dans le périoste, est assez rare et toujours peu importante sous l'endoste.

La couche fibreuse du périoste est soulevée par un épaissement du cambium dû à la prolifération de cellules mésenchymateuses indifférenciées semblables à celles de la métaphyse des cobayes en scorbut aigu. Les fibrilles argyrophiles qui sont nombreuses dans cette zone, l'absence de signes d'hémorragies fraîches ou anciennes, permettent d'exclure la possibilité d'un décollement par exsudation sous-périostée. C'est dans ce cambium épais qui se développent des ostéophytes et des nodules cartilagineux.

Quelques cellules mésenchymateuses se différencient en ostéoblastes, produisent de l'ostéoïde et donnent naissance à des trabécules d'os membraneux direct sans contact avec la corticale au début, et dont la métachromasie au

bleu de Toluidine est très faible. Au-dessus de ces ostéophytes, la couche fibreuse du périoste est épaissie et riche en mucopolysaccharides acides (fig. 11).

Les proliférations ostéophytaires s'orientent parallèlement à la corticale sous-jacente, mais il arrive qu'à peine formées, elles subissent déjà une résorption lacunaire et fibreuse.

Les endophytes, toujours beaucoup plus petits que les ostéophytes périostéens, sont parallèles à la surface de la corticale ; on les trouve dans presque tous les os, alors que nous n'avons vu un épaississement de l'endoste que dans un seul cas.

La résorption et l'ostéophytose apportent, à la longue, à l'os diaphysaire, des modifications qui s'expriment selon deux modes : chez un animal au 106^e jour de carence, par exemple, la corticale est un peu épaissie, mais ses lignes de suture en agathe, l'absence d'orientation des ostéocytes, attestent qu'il y a eu d'importants remaniements ; chez un autre animal par contre (297 jours de carence), la corticale du fémur n'est que peu modifiée, tandis que les poussées successives d'ostéophytose ont produit, au-dessus d'elle, deux nouvelles corticales, séparées l'une de l'autre par une ligne d'arrêt basophile et qui offrent une image parfaite de périostose engainante (fig. 12). On peut voir les deux genres de modifications chez un même animal.

Les métaplasies cartilagineuses sont possibles lorsque les fibroblastes de la couche fibreuse du périoste et les cellules mésenchymateuses du cambium se différencient en chondroblastes. Ces nodules cartilagineux sont en général placés au niveau ou au-dessous des métaphyses ; leurs couches les plus anciennes peuvent s'imprégner de calcium ; il s'y dépose alors de l'ostéoïde avec production d'une ossification enchondrale (fig. 11).

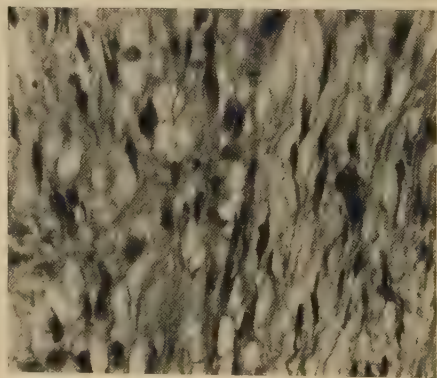
Entre les trabécules osseuses et dans les canaux de Havers, les vaisseaux de la région métaphysaire présentent une plasmotase.

Musculature.

Les lésions musculaires que nous avons vu apparaître après 23 jours de régime, alors que Mouriquand (1942) les a vues vers le 50^e jour, consistent en une fibroblastose et une fibrocytose au niveau du creux poplité surtout.

Le terme de fibrose ne paraît pas convenir à ce tissu conjonctif jeune,

Fig. 13. A gauche : exsudat dans un tissu conjonctif jeune contenant des fibroblastes et des cellules mésenchymateuses. A droite : orientation des fibroblastes et dépôt entre eux d'une substance fondamentale imparfaite. (Cobaye 571, 65 jours. Hémat.-éos. Gr. = 307 X.)



formé d'abord de cellules de type mésenchymateux entourées d'un exsudat bleuté à l'hématoxyline-éosine, jaune au van Gieson, non métachromatique et dépourvu de fibrilles argyrophiles. Les mucopolysaccharides acides de la substance fondamentale n'apparaissent que lorsque ces cellules mésenchymateuses, transformées en fibroblastes dont le noyau est moins globuleux et plus chromatinien, s'orientent parallèlement les unes aux autres dans la direction des fibres musculaires qu'elles remplacent (fig. 13). La fonction cellulaire est imparfaite, car la substance fondamentale produite n'est jamais qu'imperceptiblement métachromatique et ne contient que des fibrilles argyrophiles irrégulières et courtes. Il subsiste en outre, entre les fibroblastes, beaucoup de cellules mésenchymateuses non différenciées.

Dans les cas jeunes (23 et 29 jours), on note la présence d'hémorragies fraîches dans le tissu conjonctif jeune ; il n'y a plus d'hémorragies fraîches chez les animaux en carence depuis une plus longue période (63 et 65 jours), où l'on ne voit que quelques macrophages chargés d'hémosidérine, ainsi qu'un exsudat considérable. Le facteur exsudatif a donc diminué d'importance ; il paraît plus discret encore chez les cobayes dont le régime a duré 106, 173, 240 et 297 jours et qui ne font pas de lésions musculaires. Celles-ci réapparaissent cependant chez les animaux de 357 jours, accompagnées de micro-hémorragies. Il n'y a jamais transformation hyaline de ce tissu fibroblastique.

La fibroblastose est produite de plusieurs manières :

1° à partir de l'adventice des artères de type musculaire dont les cellules prolifèrent et forment des bourgeons fibreux (fig. 14) ;

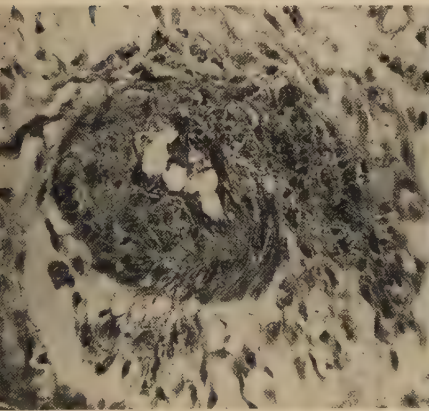


Fig. 14.



Fig. 15.

Fig. 14. Prolifération fibroblastique de l'adventice d'une artère musculaire. Œdème sous-intimal et intrapariétal. (Cobaye 571, 65 jours. van Gieson. Gr. = 213 $\times$.)

Fig. 15. Dédifférenciation fibreuse des fibres musculaires. Les flèches montrent les noyaux en train de s'individualiser. (Cobaye 571. Hémat.-éos. Gr. = 432 $\times$.)

2° à partir de petits vaisseaux dont la paroi est épaissie et qui sont souvent non-fonctionnels (bourgeons capillaires) ou peu fonctionnels comme l'ont montré Penney et Balfour (1949) ;

3° par prolifération des fibrocytes du tissu conjonctif interfasciculaire, des fascias intermusculaires et du périoste ;

4° par un processus de dédifférenciation fibreuse de la musculature que nous ne pouvons pas prouver d'une manière absolue, dont le principe rencontre de fortes objections, mais qui a pour lui, comme nous le verrons, de sérieux arguments ; il y a une perte de la striation transversale et une fibrillation longitudinale du sarcoplasme, suivies d'un amincissement des fibres qui deviennent tortueuses ; les noyaux se gonflent, deviennent ovales et. là où la fibre musculaire s'interrompt, ils s'individualisent pour s'incorporer au tissu fibroblastique ambiant (fig. 15).

Vaisseaux.

Dès la 3^e semaine, les vaisseaux commencent à présenter des altérations qu'on retrouvera chez tous les animaux et dont l'importance n'est pas en rapport avec la durée du régime.

Les artères de la musculature paraissent être atteintes les premières (20^e au 25^e jour), alors que les artères capsulaires le sont un peu plus tardivement (vers le 30^e jour) et que les lésions des artérioles de la moelle épiphysaire sont contemporaines des lésions arthrosiques.

Un œdème sous-intimal qui réduit considérablement la lumière des vaisseaux, ainsi qu'un œdème de la paroi (fig. 14), sont, au début, l'essentiel de ces modifications qui atteignent les artères de type musculaire et les artérioles ; ce n'est que beaucoup plus tard (cobaye de 297 jours) qu'on voit une prolifération de l'endothélium de ces vaisseaux, prolifération décelable également dans les petits vaisseaux dont on ne peut dire s'ils sont artériels ou veineux et qui sont souvent oblitérés.

L'aorte ne présente ni œdème, ni proliférations endothéliales.

Dans les zones de fibrocytose et de fibrose se forment des bourgeons capillaires non fonctionnels, à paroi épaisse, sans lumière ou perforés d'une lumière si petite qu'une seule hématie y trouve place.

Les veines, surtout celles de la capsule articulaire que nous avons déjà décrites, sont en général dilatées, stasiées et prennent l'aspect de sinus confluent.

Nous avons examiné les articulations coxo-fémorales de nos animaux en carence depuis 240, 297 et 357 jours, mais aucune de ces hanches n'a montré de lésions d'arthrose³.

Discussion.

L'hypovitaminose C chronique est un sujet que peu d'auteurs ont étudié, aussi la plupart des travaux dont nous parlerons concernent-ils le scorbut aigu. Même si l'on ne peut pas transposer

³ Les coupes exécutées par Mlles M. Tantardini et B. Heiniger ont été photographiées par M^{lle} J. Merlo. Nous les remercions de leur précieuse collaboration.

sans autre les résultats d'une carence absolue sur le plan d'une carence relative, il est probable que quelques notions valables pour le scorbut aigu sont également valables pour le scorbut chronique : nous préciserons cependant, chaque fois que cela sera nécessaire, les conditions d'expérience des auteurs que nous citerons.

Il serait vain de prétendre examiner ici l'infinité de problèmes que pose le scorbut chronique, aussi nous ne discuterons d'une manière approfondie que trois points qui nous ont paru ressortir tout particulièrement des expériences que nous avons faites : 1^o les modifications osseuses : atrophie-ostéophytose ; 2^o les lésions musculaires et 3^o les arthropathies.

D'autres points seront envisagés d'une manière plus superficielle et nous ferons un bref commentaire sur les relations entre la vitamine C et les surrénales ; enfin, nous essayerons de tirer, des idées exposées, quelques conclusions d'ordre général.

1^o Modifications osseuses : atrophie-ostéophytose.

L'*atrophie* qui, dans l'os spongieux, ne manque ni dans l'épiphyse ni dans la métaphyse, alterne le plus souvent, dans l'os compact, avec l'ostéophytose, voire même avec des plages d'ostéosclérose.

On ne peut parler, dans l'os spongieux, de résorption lacunaire, fibreuse ou fibro-vasculaire, puisqu'on ne voit jamais d'ostéoclastes dans l'épiphyse ou la métaphyse et puisque la moelle épiphysaire n'est réticulaire que dans deux cas, alors que l'atrophie est toujours présente. On ne peut davantage invoquer une transformation « ab inusu », puisque l'atrophie précède de longue date l'immobilisation des membres.

Il faut donc attribuer à un facteur métabolique ou humoral une partie de la responsabilité de cette atrophie bien particulière du scorbut chronique qui a certains caractères morphologiques de l'ostéoporose et certains caractères morphologiques de la maladie de Sudeck. Il faut toutefois ajouter que la réticulose médullaire visible au stade chronique de l'atrophie osseuse de Sudeck n'est pas spécifique de cette affection et qu'elle est commune à plusieurs autres ostéopathies.

Il est établi que les cobayes scorbutiques mangent moins que les témoins et ce jeûne relatif pourrait entraîner une augmentation de l'activité ostéolytique (*Follis*, 1950) ; *McLean* et coll. (1949) n'ont cependant pas trouvé que la malnutrition influençât les lésions du

scorbut aigu. Il faut peut-être attribuer à la diminution des apports alimentaires la diminution légère des albumines (*Grabar, 1947*) que nous observons sur nos courbes d'électrophorèse et que *Teilum et coll. (1953)* ont également mise en évidence chez des cobayes en scorbut chronique.

Dans l'os lamellaire, l'atrophie est en partie d'origine métabolique, elle est, en partie, due à la résorption lacunaire, fibreuse et fibro-vasculaire.

Nous avons vu que l'*ostéophytose diaphysaire* prend naissance dans un épaissement de la couche cambiale du périoste où des cellules de type mésenchymateux se différencient en ostéoblastes et sécrètent la substance ostéoïde à partir de laquelle se forment des trabécules d'os membraneux direct.

A quelque résultat qu'aboutissent les processus de résorption, de remaniement et d'ostéophytose : atrophie osseuse, ostéosclérose ou périostose engainante, l'os reste fragile, et plusieurs de nos animaux ont présenté des fractures spontanées des membres. La très faible métachromasie de l'ostéoïde des trabécules néoformées, quoiqu'elle ne soit pas un critère absolument certain, permet de penser que l'os scorbutique est pauvre en mucopolysaccharides acides dont dépendrait (*Rubin et Howard, 1950*) la calcifiabilité de la matrice osseuse. *Salter et Aub (1931)* ont, macroscopiquement, mis en évidence la diminution du calcium osseux chez des cobayes en scorbut aigu. Seul un examen à la diffraction aux rayons X permettrait d'attribuer à un manque ou à une mauvaise répartition du calcium la fragilité osseuse.

2^o Lésions musculaires.

Constantes durant les premiers mois de la carence, elles manquent chez les animaux de 173, 240 et 297 jours, mais nous les retrouvons chez nos cobayes tués après 357 jours, où elles coïncident avec un déséquilibre sérique semblable à celui de la première période.

L'exsudation semble bien être le point de départ des altérations musculaires ; les hémorragies des premières semaines la rendent particulièrement évidente ; par la suite, il ne subsiste de ces hémorragies que quelques macrophages chargés d'hémosidérine et c'est alors qu'à côté d'un œdème banal, on peut voir un exsudat plus dense, légèrement basophile, dépourvu de fibrilles argyrophiles mais contenant des filaments qui prennent la coloration de

la fibrine faite d'après la méthode de *Mallory* ; cet exsudat dissocie les fibres musculaires dégénérées et les cellules mésenchymateuses. Bien qu'en augmentant la perméabilité capillaire, l'avitaminose C potentialise l'inflammation séreuse (*Altshuler et Angevine, 1951*), il n'est pas possible d'assimiler l'exsudat visible sur nos coupes à un liquide d'inflammation séreuse. Ce dernier, dont on connaît d'ailleurs mal la composition chimique, serait riche en mucopolysaccharides acides (*Altshuler et Angevine, 1951*), alors que notre exsudat musculaire n'est pas métachromatique ; l'inflammation séreuse est pauvre en fibroblastes mais induirait une hyalinose dont nous ne trouverons que quelques rares plages dans nos cas où la prolifération cellulaire est en revanche abondante ; enfin, l'inflammation séreuse se passe au niveau des capillaires, tandis que l'exsudation du scorbut chronique est un phénomène déjà précapillaire, puisque les artérioles et les capillaires artériels sont altérés ; nous parlerons donc plutôt d'*exsudation fibrineuse*, en précisant que nous n'attachons pas le sens d'inflammation à ce terme d'exsudation que nous utilisons cependant, parce que les phénomènes que nous observons nous paraissent dépasser le cadre d'une simple transsudation.

L'exsudation ne paraît pas être l'unique agent de la fibrocytose musculaire dans la genèse de laquelle il faut envisager le rôle des *facteurs mécanique et vasculaire*. Les lésions se voient en effet uniquement sur la face postérieure des articulations et les cellules, fibroblastes ou fibrocytes, s'y ordonnent parallèlement les unes aux autres dans la direction des fibres musculaires qu'elles remplacent. La fibrocytose apparaît donc là où les forces de traction sont particulièrement importantes.

L'œdème pariétal et sous-intimal des artères et des artérioles dont la lumière est diminuée, la prolifération endothéliale des capillaires et la stase veineuse sont responsables d'une ischémie et d'une anoxémie dont l'influence n'est certainement pas négligeable sur l'apparition de la dégénérescence musculaire.

Nous avons déjà fait remarquer au chapitre des observations histologiques que nous n'avons pas d'arguments prouvant d'une manière irréfutable la dédifférenciation fibreuse de la musculature ; nous avons avancé cette théorie en voyant les noyaux musculaires s'individualiser à partir des myofibrilles dégénérées pour s'incorporer au tissu conjonctif ambiant. Cette notion est discutée par *Adams, Denny-Brown et Pearson (1953)*, qui admettent avec réticence, mais sans s'y opposer formellement, la régression de cel-

lules spécialisées en cellules qui le sont moins. Les travaux de *Chèvremont* (1939, 1940) qui a vu se réaliser in vitro la dédifférenciation d'éléments musculaires en macrophages, apportent des arguments de poids à la théorie de la dédifférenciation fibreuse de la musculature, théorie qui est aussi défendue par *Krösing* (« Status fibrosus », 1892) et, dans une certaine mesure, par *Tower* (1935).

3^o Arthropathies.

Les altérations du cartilage articulaire jouent un rôle de premier plan dans la genèse des arthropathies ; c'est en effet après 35 jours de carence qu'apparaît une lésion qui, bien qu'elle n'évoque pas encore un élément d'arthrose, exprime tout au moins un désordre cartilagineux. La zone de surcharge que nous avons décrite (fig. 6) pourrait être due à un déplacement des constituants articulaires avec rupture de l'équilibre des charges ; si notre étude n'a pas été faite, faute de coupes en série, sur le plan topographique, nous pouvons néanmoins affirmer que l'image que nous avons vue ne donne pas l'impression d'un tel déplacement. La modification du cartilage sous l'influence de l'hypovitaminose C offre une autre possibilité d'explication : la zone de surcharge serait une surcharge relative, en face de l'appui méniscal, dans un cartilage altéré. C'est cette seconde hypothèse que nous retenons, car elle s'intègre bien dans le cadre général des lésions cartilagineuses de l'hypovitaminose C.

A partir du 106^e jour, les altérations du cartilage d'encroûtement ne manquent chez aucun cobaye, qu'elles soient en rapport avec une zone d'appui ou avec des pannus fibro-vasculaires. Les lésions morphologiques : régénération imparfaite, résorption, dégénérescence mucoïde ou nécrose, correspondent toujours à une diminution, voire à une perte de la métachromasie et à une réapparition de la structure fibrillaire de la substance fondamentale surtout évidente à l'imprégnation argentique.

La dépolymérisation⁴ ou la diminution des mucopolysaccharides acides explique d'une part la fragilité du cartilage, puisque c'est la haute polymérisation de ces substances qui lui assure sa solidité (*Wislocki* et coll., 1947 ; *Policard*, 1954) ; elle expliquerait d'autre part le démasquage fibrillaire car, selon *Fischer-Wasels* et

⁴ Nous employons ce terme parce qu'il est généralement admis dans les travaux d'histochimie que nous avons consultés ; cependant les biochimistes ne lui reconnaissent pas grande valeur.

Meyer-Arendt (1953), ce sont les chondroïtinesulfates qui, couplés à des protides de la substance fondamentale, masquent les fibres collagènes du cartilage.

Les modifications de la substance fondamentale du cartilage dans l'avitaminose C sont mises en évidence différemment par le récent travail de *Reddi* et *Nörstrom* (1954); ces auteurs démontrent que les cartilages chondro-costaux de cobayes en scorbut aigu fixent, après 19 jours de carence, 3 fois moins de soufre radioactif (S_{35}) que les cartilages d'animaux témoins, traduisant ainsi un trouble grave de la sulfatation des mucopolysaccharides acides.

La fibrose de la synoviale et de la capsule, l'ostéophytose de la marge chondro-osseuse, l'ostéosclérose sous-chondrale ne peuvent pas être imputées à une altération primitive de la substance fondamentale; il faut les attribuer pour une part et comme l'ont décrit *Burckhardt* (1924), *Axhausen* (1925), *Bucher* (1953), à des phénomènes de régénération et d'hyperplasie là où des tissus à possibilités réparatrices sont au contact de tissus lésés. Les pannus et la fibrose capsulaire qui apparaissent en même temps que les altérations cartilagineuses ou les précèdent, échappent à l'explication de l'hyperplasie de voisinage et trouveront plus aisément place dans le cadre de l'arthrose-arthrite que nous examinerons plus loin.

Les modifications de la substance fondamentale du cartilage d'encroûtement ne doivent pas faire oublier l'importance du *facteur mécanique* dans la genèse des arthropathies. Les deux articulations dans lesquelles nous avons trouvé une arthrose complète ne paraissent pas avoir été immobilisées par des processus périarticulaires, puisqu'il n'y a pas de fibrocytose musculaire et puisque la chondromatose du creux poplité est négligeable. En revanche, dans tous les cas où les phénomènes périarticulaires sont importants et entraînent une diminution de la mobilité, il n'y a que des éléments isolés d'arthrose; les accollements capsulo-chondraux et les pannus fibrovasculaires prennent alors une importance particulière (cobayes après 173 et 357 jours de carence; fig. 8 et 10).

Loin d'être une notion nouvelle, le rôle de la fonction articulaire dans le développement de l'arthrose a déjà été étudié par de nombreux auteurs. *Burckhardt* (1924) introduit dans les articulations de cobayes, de rats, de lapins et de chiens, de l'acide carbolique ou de la teinture d'iode. Les animaux dont la fonction articulaire est conservée présentent des arthroses avec des régénérats fibro-carti-

lagineux des cartilages d'encroûtement, alors que dans les articulations mises au repos, il se développe de volumineux pannus qui, partant de la capsule, comblent l'interligne articulaire et aboutissent à la formation d'une ankylose.

Klinge (1934), en produisant des arthropathies sériques hyperergiques, arrive à des résultats semblables à ceux de *Burckhardt* ; chez des lapins au préalable sensibilisés, l'introduction de sérum étranger dans la cavité articulaire provoque une inflammation et des lésions du cartilage d'encroûtement, qui évoluent en arthrose si la fonction articulaire est conservée, en ankylose si l'on immobilise l'articulation. L'auteur en arrive aux conclusions suivantes : la simple immobilisation d'une articulation conduit à quelques détériorations du cartilage de revêtement, par compression et par trouble de la nutrition ; si l'on provoque l'inflammation d'une articulation, l'arthrose n'apparaît, à la longue et après la disparition des signes inflammatoires, que si la fonction a été maintenue ; l'ankylose ne se produit qu'en cas de mise au repos totale ; enfin, l'immobilisation partielle de l'articulation aboutit à un mélange d'ankylose et d'arthropathie déformante.

Key (1933), qui introduit dans les articulations de lapins de l'acide chlorhydrique et de la soude caustique très dilués, de l'eau distillée et du chlorure de sodium en solution iso- et hypertonique, obtient des arthrites qui évoluent en arthroses si les articulations restent soumises aux efforts fonctionnels, arthroses dont la morphologie ne doit rien à la qualité du liquide injecté.

Bauer et Bennett (1936) font apparaître, chez des chiens et des lapins, des arthroses par simple déplacement des constituants articulaires.

Silberberg et Silberberg (1940) qui injectent à de jeunes cobayes de l'extrait de lobe antérieur d'hypophyse de bovidé, signalent, après 1 et 2 mois, à côté de troubles de la croissance osseuse, des lésions du cartilage articulaire de type arthropathique (« minute arthropathic lesions ») dont ils ne précisent pas la morphologie.

Nous n'irons pas plus loin dans la citation de ces exemples que nous pourrions multiplier, pour nous arrêter à comparer les *caractères morphologiques de l'arthrose par hypovitaminose C et ceux de l'arthrose essentielle*.

Toutes les arthropathies expérimentales que nous avons décrites sont caractérisées par une évolution beaucoup plus rapide que celle de l'arthrose essentielle humaine ; il faut toutefois insister

sur le fait que les dommages créés dans l'expérimentation, qu'ils soient chimiques ou mécaniques, sont d'emblée très importants. Il nous semble que l'hypovitaminose C chronique réalise une méthode plus biologique et que la pathogénie des arthroses que nous avons obtenues se rapproche davantage de celle de l'arthrose essentielle, quoique des différences morphologiques subsistent entre les deux affections.

Dans notre cas d'arthrose après 240 jours de régime, nous voyons, comme dans l'arthrose essentielle (voir entre autres : *Pommer*, 1915, *Rutishauser* et coll., 1952), une prolifération des cellules de la couche basale du cartilage articulaire qui peut être due, comme le pense *Pommer*, à l'irritation de ces cellules par un liquide synovial de pH légèrement modifié. A côté de zones de dégénérescence mucœde, on trouve en surface du fibro-cartilage, résultat d'une régénération dont les possibilités n'existent guère dans l'arthrose essentielle, pas plus que les synchondroses auxquelles cette régénération peut aboutir.

Dans l'arthrose après 297 jours, en revanche, la nécrose du cartilage ressemble fort à celle qu'on obtient en injectant dans l'articulation des liquides corrosifs.

Le démasquage fibrillaire, moins grossier chez le cobaye que dans l'arthrose essentielle, n'est souvent mis en évidence que par l'imprégnation argentique. Démasquage et dégénérescence sont diffus, ne prennent pas la forme de capsules de *Weichselbaum* et sont souvent mêlés à l'hyperplasie du cartilage ; il est alors difficile de dire, à la limite, ce qui est fibro-cartilage de régénération et ce qui est déjà dégénérescence.

La pénétration de bourgeons vasculaires dans le cartilage d'encroûtement est peu fréquente ; on ne peut donc rendre responsable de la disparition du cartilage ce mode de résorption. L'usure totale du cartilage est d'ailleurs rarissime et l'ostéosclérose sous-chondrale débute dans les zones de charge avant que l'os soit mis à nu, comme l'ont montré dans la coxarthrose humaine *Rutishauser* et *Grasset* (1954).

Nous n'avons vu, sur aucune des articulations fémoro-tibiales que nous avons examinées, le dédoublement de la surface articulaire décrit par *Rutishauser* et coll. (1952) dans les hanches humaines arthrosiques. Certes, la rareté des bourgeons vasculaires pénétrant dans le cartilage d'encroûtement expliquerait à elle seule l'absence de dissection de ce cartilage en périphérie ; il se peut ce-

pendant que ce processus soit uniquement caractéristique de l'articulation coxo-fémorale. Les chondro-ostéophytes que nous avons observés diffèrent de ceux de l'arthrose essentielle par leur localisation à cheval sur la marge ostéo-chondrale et par la participation constante à leur formation des 3 éléments : cartilage articulaire, cartilage de conjugaison et os diaphysaire.

La prolifération des pannus fibro-vasculaires est importante dans les arthropathies scorbutiques, alors qu'elle n'existe pas dans l'arthrose humaine. Ces pannus viennent toujours de la capsule articulaire, jamais de la moelle épiphysaire ; lorsqu'ils adhèrent au cartilage d'encroûtement, ils en opèrent la résorption.

L'œdème pariétal et sous-intimal des artérioles de la capsule articulaire, du périoste et de la moelle fibreuse épiphysaire, la prolifération endothéliale dans de rares artérioles, la stase et la dilatation veineuse rappellent les modifications vasculaires signalées par plusieurs auteurs dans l'arthrose humaine, modifications auxquelles ils font jouer un rôle dans la genèse de certaines lésions comme l'ostéosclérose sous-chondrale par exemple (Collins, 1949 ; De Sèze et Durieu, 1950 ; Rutishauser et coll., 1952, 1954). De Sèze et Durieu impliquent même sérieusement le facteur vasculaire dans la pathogénie de l'arthrose. Les altérations vasculaires que nous avons observées n'apparaissent pas avant les premières altérations systématisées du cartilage, mais en même temps qu'elles (60^e-70^e jour), c'est pourquoi il nous est difficile de leur attribuer une grande importance dans la genèse des arthroses.

Si nous voulons maintenant résumer les rapports existant entre l'arthrose essentielle et l'arthrose du scorbut chronique, nous pouvons dire que toutes deux débutent par une altération du cartilage de revêtement. Dans l'arthrose humaine, cette altération peut avoir différentes origines (Collins, 1949 ; Lang, 1934, 1951), quoique pour Bauer et Bennett (1936), seule l'altération mécanique entre en ligne de compte.

Matthews (1953) qui a prélevé chez l'homme du cartilage sur des articulations arthrosiques et sur des articulations saines, trouve dans les premières une très forte augmentation du rapport collagène/chondroïtinesulfate. Il en déduit que les fibres collagènes ont plus de résistance que les mucopolysaccharides acides de la substance fondamentale et que la disparition de ces derniers fait perdre au cartilage son élasticité tout en le rendant plus vulnérable aux facteurs mécaniques.

Nos expériences ont, après celles de *Burckhardt* (1924), de *Key* (1933), de *Klinge* (1934), de *Bauer* (1936) et de bien d'autres, mis en évidence l'importance de la conservation de la fonction articulaire dans la genèse de l'arthrose, puisque nos deux articulations arthrosiques n'ont pas été immobilisées par des processus périarticulaire comme cela a été le cas pour les articulations qui n'ont présenté que des phénomènes isolés d'arthrose. *Lang* (1951) a bien insisté sur la distinction qu'il convient de faire dans la théorie fonctionnelle de l'arthrose entre la pathogénèse fonctionnelle qui est toujours en cause et l'étiologie fonctionnelle qui n'est pas toujours seule responsable de l'altération du cartilage articulaire.

Enfin, si nous avons observé des altérations vasculaires rappelant celles qui ont été décrites par *Collins* (1949), *Rutishauser* et coll. (1952, 1954), nous ne pouvons, les ayant vu apparaître en même temps que les premières lésions du cartilage, leur accorder une place prépondérante dans l'étiologie des arthropathies scorbutiques, comme le font *De Sèze* et *Durieu* (1950) pour l'arthrose humaine. Nous pensons par contre que ces altérations vasculaires sont dues au déséquilibre des charges et des pressions de l'arthrose et, qu'une fois installées, elles modèlent et précisent cette arthrose.

Considérons maintenant les *relations existant entre les arthropathies scorbutiques et le rhumatisme chronique*.

Le mérite d'avoir rapporté les arthropathies du scorbut chronique expérimental au rhumatisme chronique ankylosant revient à *Mouriquand* qui, l'un des premiers, a formulé cette thèse (1928), en s'appuyant sur la clinique et la radiologie surtout. *Terzi* (1951) qui a repris ces idées, décrit des arthrites avec inflammation lympho-plasmocytaire capsulaire, qu'il rapproche de la PCE.

Pirani et coll. (1951) interprètent les proliférations fibreuses intra-articulaires du scorbut chronique comme des pannus qui résorbent les hémorragies. Ils estiment que la ressemblance avec la PCE n'est que superficielle et ne résiste pas à un examen histologique approfondi.

Si l'importance des pannus fibro-vasculaires et des accolements chondro-capsulaires des articulations de nos cobayes dépasse le cadre de l'arthrose et fait penser à l'arthrite chronique, les lésions que nous avons obtenues s'éloignent sur plus d'un point d'un rhumatisme inflammatoire chronique : nous n'avons pas vu de zones de nécrose fibrinoïde dans les tissus périarticulaires, ni de villosités synoviales hypertrophiées, ni de follicules lymphoïdes dans les

pannus ; il n'y a pas davantage de signes d'inflammation dans la capsule articulaire ou la moelle épiphysaire ; les pannus qui résorbent le cartilage ne le font pas sur le mode ulcératif inflammatoire, ils n'envahissent pas la moelle, n'en partent jamais et ne vont pas jusqu'à oblitérer l'interligne articulaire.

Dans sa thèse, *Mottu* (1946) décrit 5 modalités d'ankylose observées dans 2 cas de polyarthrite chronique progressive :

- 1° adhérence entre la capsule et le cartilage articulaire à partir d'une ancienne frange capsulaire ;
- 2° simple accollement des surfaces cartilagineuses avec transformation en fibro-cartilage : synchondrose ;
- 3° adhérence fibreuse d'origine synoviale par union tangentielle de 2 pannus inflammatoires recouvrant les surfaces articulaires ;
- 4° synéchie fibreuse à partir de la médullaire ;
- 5° ankylose osseuse par ossification du tissu fibreux et synostose.

Les articulations de nos cobayes présentent des images correspondant aux 2 premiers types d'ankylose, alors que les 3 derniers ne se trouvent jamais réalisés.

L'arthrite est un processus qui va de la capsule fibreuse et de la synoviale vers le centre de l'articulation ; l'arthrose part au contraire du cartilage articulaire dont l'altération détermine en périphérie des phénomènes de régénération et d'hyperplasie. Dans les arthropathies du scorbut chronique, nous avons l'impression d'une prédominance nette des phénomènes centrifuges sur les phénomènes centripètes.

Il ne subsiste donc que deux points communs entre les arthropathies du scorbut chronique et un rhumatisme inflammatoire chronique : les pannus, avec l'ankylose qu'ils peuvent entraîner et l'atrophie osseuse. Ces deux points, en l'absence de tout phénomène inflammatoire, ne nous paraissent pas suffisants pour permettre de comparer sans réserves les arthropathies scorbutiques avec la PCE.

Relations entre l'acide ascorbique et les surrénales.

Les rapports entre l'acide ascorbique et les surrénales ont fait l'objet de travaux nombreux et contradictoires. Dans notre étude, nous n'avons pas accordé d'attention particulière aux surrénales, mais nous ne voulons pas passer sous silence un problème d'une telle importance et nous l'envisagerons très brièvement, d'un point de vue purement théorique, en confrontant les opinions que nous avons vues exprimées au cours de nos lectures.

Shaffenburg, Corcoran et Masson (1950) trouvent que certains effets du scorbut sont inhibés par la cortisone qui empêche, en particulier, l'hypertrophie des surrénales. Pour *Mouriquand* (1951, 1952), la clinique du scorbut aigu et du scorbut chronique rappelle les stades de la maladie d'adaptation de Selye. *Terzi* (1951) pense que le scorbut est surtout un trouble du binôme vitamine C — surrénales, avec déséquilibre entre les minéralo-corticoïdes et les gluco-corticoïdes. *Wolbach et Maddock* (1952) n'ont pas observé que la cortisone influençât les lésions de cobayes en scorbut aigu.

Teilum, bien que notant un antagonisme entre la cortisone et l'acide ascorbique (1952), a vu des améliorations paradoxales chez des cobayes scorbutiques traités par la cortisone (1953). Enfin, *Meiklejohn* (1953), dans un travail dont la bibliographie est très soigneusement faite, cite les nombreux résultats contradictoires obtenus par différents auteurs sur l'action des hormones cortico-surréaliennes dans le scorbut et l'importance de la vitamine C dans la sécrétion surrénalienne. Il conclut son exposé en disant qu'on ne possède pas de preuve que l'acide ascorbique soit nécessaire à la synthèse des hormones cortico-surrénales et que les relations vitamine C—surrénales sont très mal établies.

Conclusions.

Nous allons tenter maintenant de définir les notions que nous pouvons tirer des expériences que nous avons faites et des idées que nous avons discutées. Nous avons divisé ces conclusions en 4 paragraphes qui concernent : l'évolution des symptômes au cours de la carence, le tissu conjonctif dans l'hypovitaminose C chronique, la place des arthropathies scorbutiques entre les arthroses et les arthrites, la pathogénie du scorbut.

I. — Evolution des symptômes au cours de la carence.

Nous fondant sur les résultats cliniques, radiologiques, électrophorétiques et histologiques d'expériences qui portent sur un an, nous avons divisé l'évolution des symptômes de carence en deux périodes qui varient d'un animal à l'autre tant par leur date d'apparition que par leur durée.

1^o *Période de déséquilibre* au cours de laquelle les cobayes se montrent particulièrement sensibles à la privation de vitamine C

et constituent des lésions articulaires et périarticulaires qui présentent cliniquement des alternances d'aggravation et de stabilisation avant d'être définitivement progressives. La courbe de poids est encore instable ; l'électrophorèse met en évidence, comme dans le scorbut aigu, une élévation des globulines α_1 , et une diminution des albumines.

L'histologie montre que, durant cette période, l'exsudation qui est particulièrement importante, peut s'accompagner ou non d'hémorragies et qu'elle détermine l'apparition d'une fibrocytose musculaire tandis que débute l'atteinte du cartilage articulaire et de l'os.

L'altération de la substance fondamentale coïncide ainsi avec une modification des globulines du sérum (Klemperer 1950; Teilmann et coll. 1953).

Nous définirons cette phase en disant qu'elle est celle du déséquilibre sérique et de l'exsudation.

2^o *Période d'équilibre* pendant laquelle les courbes de poids se stabilisent entre 450 et 550 ou 600 g. Les animaux paraissent s'adapter assez bien au régime de carence. Sur les courbes d'électrophorèse, les globulines α_1 retournent progressivement à des valeurs voisines de la normale, de même que les albumines qui restent cependant un peu diminuées. L'exsudation est quasi nulle. Chez l'un de nos cobayes tué après 357 jours cependant, la diminution albuminique et l'élévation des globulines α_1 sont à nouveau marquées et coïncident avec une recrudescence de l'exsudation musculaire.

Les lésions articulaires et périarticulaires qui ont atteint les genoux, parfois les membres antérieurs, s'aggravent lentement, mais cliniquement, il ne se constitue presque pas de lésions nouvelles. L'organisme paraît essayer d'immobiliser les articulations au moyen d'une fibrocytose musculaire, d'une fibrose et d'une chondromatose capsulaires, d'une ostéophytose marginale, pour limiter l'extension des lésions articulaires ; en effet, dans les deux cas où les phénomènes périarticulaires sont peu importants, il se développe une arthrose. L'ostéophytose, l'ostéosclérose et la périostose engageante paraissent également devoir renforcer un os diaphysaire fragile.

Tous ces phénomènes sont l'expression d'une hyperplasie compensatrice comparable au « cal interne » que représente la moelle fibrillaire (Gerüstmark) dans le scorbut aigu (Wolbach et coll., 1942, 1952 ; Follis, 1951).

Nous définirons cette seconde phase pendant laquelle les ani-

maux s'accoutument à la carence comme étant *la période de rétablissement de l'équilibre sérique et d'hyperplasie compensatrice des tissus mésenchymateux*.

II. — *Le tissu conjonctif dans l'hypovitaminose C chronique.*

Au cours du scorbut chronique, la prolifération cellulaire n'est pas diminuée dans le tissu conjonctif, mais les cellules qui naissent aussi bien dans la couche cambiale du périoste que dans les exsudats musculaires et la capsule articulaire ont un aspect identique aux volumineuses cellules de la moelle fibrillaire métaphysaire du scorbut aigu (Gerüstmark) : leur grand noyau ovalaire, peu coloré, contenant quelques nucléoles chromatinien, leur cytoplasme de faible basophilie, leur manque d'activité les font ranger parmi les cellules mésenchymateuses indifférenciées. Pour une bonne partie de ces cellules, la différenciation ne s'effectue pas et elles restent au stade mésenchymateux (Glasunow, 1937). Certaines d'entre elles, cependant, se différencient et deviennent, par une lente progression, des fibroblastes, des chondroblastes ou des ostéoblastes. Mais, lorsque avec difficulté, le stade adulte est atteint, les cellules produisent alors des mucopolysaccharides acides, souvent même en quantité considérable (chondrocytes des nodules fibro-cartilagineux). L'image bigarrée de nombreuses cellules mésenchymateuses à côté de fibroblastes d'aspect uniforme, peu actifs, et de cellules qui, différenciées, produisent des mucopolysaccharides acides, évoque l'idée d'une dissociation du cycle d'activité cellulaire au profit des formes inactives : *une spécialisation dans l'inactivité*.

Comme von Jeney et Törö (1937), Gersh et Catchpole (1949), Wolbach (1953) et Dorfman (1954), nous sommes d'avis que la substance fondamentale du tissu conjonctif provient des fibroblastes et non pas des mastocytes comme le prétend Asboe-Hansen (1951), car nous n'avons vu qu'un très petit nombre de ces mastocytes, même là où les mucopolysaccharides acides sont déposés en abondance.

Le développement des fibrilles argyrophiles et des faisceaux collagènes coïncide avec l'apparition de la substance fondamentale. Ces éléments, qui sont à peine visibles durant les deux ou trois premiers mois de la carence, deviennent de plus en plus abondants durant les mois suivants, mais uniquement dans les nodules de fibro-cartilage du creux poplité et dans la capsule articulaire, car

le tissu fibrocytaire qui s'est substitué à la musculature conserve un aspect très jeune. La présence simultanée de cellules et de substance fondamentale nous paraît donc être, *in vivo*, indispensable à la naissance du collagène comme *von Jeney* et *Törö* (1937), *Hass* et *McDonald* (1940) et *Jackson* (1953) ont montré qu'elle l'était *in vitro*. La transformation hyaline du tissu conjonctif est rare ; elle ne se voit guère qu'après 10 à 12 mois de carence.

La substance fondamentale formée après les 2 ou 3 premiers mois est en général de métachromasie normale. La métachromasie exprime la haute polymérisation des mucopolysaccharides acides (*Lison*, 1953), elle n'exclut pas une insuffisance de leur sulfatation ; c'est peut-être dans cette voie, ouverte par le travail de *Reddi* et *Nörstrom* (1954), qu'il faudrait rechercher une des altérations de la substance fondamentale dans le scorbut chronique.

III. — *Place des arthropathies scorbutiques entre les arthroses et les arthrites.*

Avant d'envisager la classification des arthropathies de l'hypovitaminose C chronique, il est bon de rappeler deux principes fondamentaux :

1^o On ne peut, sans autre, rapprocher une maladie expérimentale d'une maladie spontanée, même en se fondant sur des identités morphologiques importantes ;

2^o L'identification par la même étiologie montre quel immense écart morphologique peut séparer une lésion expérimentale d'une lésion spontanée.

C'est pourquoi personne n'identifiera raisonnablement une arthropathie expérimentale d'étiologie connue (hypovitaminose C) à l'arthrose essentielle dont l'étiologie de base n'est certainement pas l'hypovitaminose C.

Il est possible qu'une carence en vitamine C soit un facteur étiologique accessoire de l'arthrose humaine, mais cela reste entièrement à prouver.

C'est cette difficulté de conclure, à partir d'une même symptomatologie morphologique, à une identité lésionnelle entre une maladie expérimentale et une maladie spontanée qui rend difficile l'interprétation de la réticulose médullaire. Il ne nous semble en effet pas possible de l'assimilier complètement à la forme chronique du Sudeck puisque la réticulose se voit dans beaucoup d'autres affections ostéo-médullaires.

Les analogies avec la PCE, certainement plus suggestives, souffrent des mêmes défauts essentiels.

Nous avons précisé que les arthropathies par hypovitaminose C ont, chez les cobayes, certains caractères d'arthrose et certains caractères d'arthrite. Il n'est pas rare, en pathologie spontanée, de trouver des nodules lympho-plasmocytaires capsulaires dans une arthrose d'un certain âge. *Rutishauser* (1948) a montré des nodules lymphocytaires dans des colonnes vertébrales arthrosiques ; il estime qu'il s'agit là de phénomènes inflammatoires surajoutés. On peut dès lors penser que la radiothérapie des arthroses de la colonne doit ses succès thérapeutiques à son action anti-inflammatoire sur ces phénomènes secondaires.

Le Professeur *G. Bickel* a, au cours d'une confrontation anatomo-clinique, exprimé l'opinion que de vieilles arthroses douloureuses peuvent être influencées, du point de vue de la douleur, par un traitement anti-inflammatoire et qu'il est permis de penser que cette action antalgique est due à la suppression des phénomènes inflammatoires secondaires, donc de l'arthrite secondaire.

Dans un autre sens, on connaît l'importance des inflammations dans l'étiologie de l'arthrose (*Klinge*, 1934 ; *Lang*, 1951) : une vieille arthrite peut aboutir à des déformations qui rappellent l'arthrose. Cette arthrose secondaire a été étudiée par *Bugnion* (1951) au niveau des os du carpe.

Il s'agit dans tous ces cas d'étapes chronologiques bien définies, certains phénomènes étant primaires, les autres secondaires.

Cette façon de voir n'influence donc en rien nos conceptions théoriques suivant lesquelles l'arthrose serait d'origine dégénérative et l'arthrite d'origine inflammatoire. Très schématiquement on pourrait ajouter que l'arthrose, étiologiquement parlant, est en rapport avec des phénomènes statiques locaux, l'arthrite aseptique avec des troubles humoraux.

La notion d'arthrose-arthrite telle qu'elle a été étudiée par *Martin du Pan* et *Rutishauser* (1945) et telle qu'elle est exposée dans la thèse de *De Rougemont* (1951) demande très certainement des précisions ; c'est une notion anatomique qui ne s'intègre pas suffisamment dans un cadre clinique et nous ne pouvons pas y assimiler les transformations observées dans le scorbut chronique.

En présence des images d'arthrose et d'arthrite que certains cobayes en hypovitaminose C ont montrées, il est permis de penser que des transformations humorales périarticulaires ont mo-

difié la statique de l'article et provoqué ainsi l'apparition de transformations arthrosiques secondaires isolées.

En pathologie humaine l'exemple le plus classique de la juxtaposition de lésions arthrosiques et arthritiques est réalisé par les arthropathies psoriasiques.

Riotton, dans sa thèse (1947), montre que de réelles précisions sur les conditions exactes des arthropathies psoriasiques manquent. Il décrit le cas d'une femme de 77 ans, présentant un psoriasis généralisé, des lésions étendues de PCE des mains, des pieds et des petites articulations vertébrales, ainsi qu'une arthrose de la colonne vertébrale.

On voit donc que les associations d'arthrose et d'arthrite existent, mais il s'agit en général de lésions ayant une localisation différente et non pas d'arthrose-arthrite de la même articulation.

L'arthrose-arthrite que nous observons chez les cobayes scorbutiques ne se fait pas en deux temps, elle est une arthrose-arthrite dès le début, car nous ne voyons pas de différence d'âge entre les phénomènes arthrosiques et les phénomènes arthritiques. Ce critère de différence d'âge est toutefois plus une impression qu'une certitude.

Morphologiquement, l'arthrose est certainement plus marquée que l'arthrite, mais ce qui est morphologiquement très important, est souvent fonctionnellement peu important, et vice versa. C'est pourquoi l'observation clinique ne nous est pas d'une aide appréciable dans la détermination du moment d'apparition des lésions.

IV. — *Pathogénie du scorbut.*

La détermination des mécanismes pathogéniques de la carence en acide ascorbique semble, à l'heure actuelle, appartenir plus au biochimiste qu'au pathologiste. Tout reste encore à expliquer dans ce domaine où nous ne prétendons pas apporter beaucoup d'éclaircissements. Nous pouvons cependant tirer quelques enseignements de nos expériences et noter, en particulier, que nos cobayes paraissent s'adapter à leur régime et, qu'à un certain moment, leur poids se stabilise, alors que celui des témoins augmente encore. Il y a donc probablement une réduction du métabolisme et des oxydo-réductions, ainsi qu'une diminution concomitante des besoins en acide ascorbique.

Nous formulons alors l'hypothèse que la dose de 0,5 mg. par jour de vitamine C est certainement suffisante pour permettre aux

cellules une vie ralentie sans couvrir tous les besoins de leur métabolisme d'activité.

En 1938, *Ham* et *Elliott* combattaient la thèse selon laquelle l'acide ascorbique est un facteur respiratoire, mais il semble aujourd'hui que cette théorie soit généralement admise. *Mitchell* (1953) considère, en effet, que l'acide ascorbique a une fonction respiratoire de signification métabolique encore obscure. *Mapson* (1953) établit que, chez les plantes, l'acide déhydroascorbique est oxydant en agissant comme accepteur d'hydrogène. Pour *Meiklejohn* (1953), l'acide déhydroascorbique fonctionne de la même manière chez l'animal où il participe aux oxydations tissulaires ; il est réduit par le glutathion pour redonner de l'acide ascorbique selon la formule :



Menkin, *Wolbach* et *Menkin* (1934) et *Harris* (1953) considèrent que l'acide ascorbique protège le protoplasme cellulaire des oxydations en agissant comme réducteur et qu'il active également certains enzymes.

Malgré leurs divergences d'opinion, tous ces auteurs s'accordent à considérer l'acide ascorbique comme un élément du système oxydo-réducteur.

Nous pensons que la diminution du taux de vitamine C dans l'organisme entraîne un affaiblissement du potentiel redox qui à son tour retentit sur le métabolisme cellulaire et le ralentit. Ce ralentissement retarde la différenciation des cellules qui demeurent, pour un grand nombre d'entre elles, au stade mésenchymateux ou ne produisent, si elles se différencient, qu'une substance fondamentale probablement imparfaite. L'hypovitaminose C agit peut-être dans ce cas par l'intermédiaire de la phosphatase alcaline cellulaire dont on sait qu'elle est diminuée dans le scorbut aigu (*van Wersch*, 1954) et dont on connaît l'importance dans la synthèse des glycoprotéines qui sont elles-mêmes la base de la substance fondamentale (*Follis*, 1950, 1951).

L'acide ascorbique agit donc de manière *indirecte* sur la substance fondamentale et la production de collagène, par l'intermédiaire des cellules qui produisent normalement cette substance et qui, dans le scorbut, ne la sécrètent pas ou en sécrètent une de mauvaise qualité.

La dépolymérisation des mucopolysaccharides acides du cartilage articulaire qui favorise l'arthrose, permet de penser que l'acide

ascorbique agit aussi de façon *directe* sur la substance fondamentale. C'est en effet, une opinion admise par *Wolbach* et coll. (1926, 1942), *Policard* (1951), *Harris* (1953), *Altshuler* et *Angevine* (1954) que la vitamine C règle l'état colloïdal ou maintient l'équilibre, avec ou sans dépolymérisations continues, de cette substance fondamentale.

Résumé.

Au cours de l'hypovitaminose C chronique chez le cobaye, on trouve, au niveau de l'articulation fémoro-tibiale, des lésions combinées d'arthrose et d'arthrite où les premières prédominent sur les secondes.

Deux animaux présentent une arthrose simple du genou, lésion qui ne se produit que lorsque la fonction articulaire est conservée ; au contraire, l'immobilisation de l'articulation entraîne l'apparition de lésions de type arthritique.

L'étiologie de l'arthrose du scorbut chronique doit être rapportée à une altération des mucopolysaccharides acides de la substance fondamentale qui deviennent plus vulnérables aux traumatismes fonctionnels.

Zusammenfassung.

Bei chronischen C-Hypovitaminosen findet man beim Meerschweinchen im Femur-Tibia-Gelenk Zeichen von Arthrose und Arthritis, wobei die ersteren dominieren.

Zwei Tiere zeigten als Ausdruck der persistierenden Gelenkfunktion eine einfache Arthrose des Kniegelenks; seine Inaktivierung hat das Auftreten arthritischer Läsionen zur Folge.

Die Bildung der Arthrose muß mit einer Veränderung der sauren Mucopolysaccharide der Grundsubstanz in Zusammenhang gebracht werden, die dadurch für funktionelle Traumen anfälliger werden.

Summary.

Combined arthrotic and arthritic lesions were found in the knee joints of guinea pigs with chronic C hypovitaminosis. The arthrotic changes preponderated over the arthritic lesions.

Two animals showed simple arthrosis of the knee joint. This type of lesion results only if the function of the joint is maintained. Immobilization of the joint, however, is followed by the development of arthritic lesions.

The development of arthrosis in animals suffering from chronic scorbut must be due to alterations of the acid mucopolysaccharides of the ground substance which become more vulnerable to functional injuries.

Bibliographie.

- Adams, R. D., D. Denny-Brown and C. M. Pearson: Diseases of muscle. Paul B. Hoeber, New York 1953. — Altshuler, C. H., and D. M. Angevine: Amer. J. Path. 27, 141, 1951; The pathology of connective tissue. In: Connective tissue in health and disease, p. 178. Asboe-Hansen, Copenhagen 1954. — Asboe-Hansen, G.: Om Bindeævets Mucinøse Substanser. Rosenkilde and Bagger, Copenhagen 1951. — Aschoff, L., und W. Koch: Skorbut, eine pathologisch-anatomische Studie. Veröffentl. a. d. Gebiete der Kriegs- und Konstitutions-pathologie. Springer, Jena 1919. — Arxhausen, G.: Virchows Arch. 255, 144, 1925. — Bauer, W., and G. A. Bennett: J. Bone Joint Surg. 18, 1, 1936. — Bucher, U.: Schweiz. Z. Path. Bakt. 18, 185, 1955. — Bugnion, J.-P.: Lésions nouvelles du poignet. Pseudokystes nécrobiotiques. Kystes par herniation capsulaire. Arthrite chronique dégénérative par ostéochondrose marginale. Thèse de Genève, n° 2026, 1951. — Burckhardt, H.: Arch. klin. Chir. 132, 706, 1924. — Cheuremont, M.: C.R. Soc. Biol., Paris 132, 487, 1939; Arch. Biol., Paris 51, 313, 1940. — Collins, D. H.: The pathology of articular and spinal diseases. Arnold & Co., London 1949. — Dorfman, A.: Metabolism of the mucopolysaccharides of connective tissue. In: Connective tissue in health and disease, p. 81. Asboe-Hansen, Copenhagen 1954. — Fischer-Wasels, J., und J. Meyer-Arendt: Frankf. Z. Path. 64, 252, 1953. — Follis, R. H., Jr.: Arch. Path. 35, 579, 1943; The influence of essential nutrients and hormones on cartilage and bone. In: Metab. Interrelat. Transaction of the 2nd Conf., p. 221. Jan. 9-10, 1950, New York; Bull. J. Hopk. Hosp. 89, 9, 1951. — Gersh, J., and H. R. Catchpole: Amer. J. Anat. 85, 457, 1949. — Glasunow, M.: Virchows Arch. 299, 120, 1937. — Grabar, P.: Les globulines du sérum sanguin. Masson, Paris; Descer, Liège 1947. — Ham, A. W., and H. C. Elliot: Amer. J. Path. 14, 323, 1938. — Harris, L. J.: Proc. Nutr. Soc. 12, 128, 1953. — Hass, G., and F. McDonald: Amer. J. Path. 16, 525, 1940. — Höjer, J. A.: Acta paediat. (suppl.) 3, 8, 1924. — Jackson, P. S.: Chondroitin-sulfate as a factor in the stability of tendon. In: Nature and structure of collagen. J. F. Randall, London 1953. — Jeney, A. von, und E. Törö: Virchows Arch. 298, 87, 1936-37. — Key, J. A.: J. Bone Joint Surg. 15, 67, 1933. — Klemperer, P.: Amer. J. Path. 26, 505, 1950. — Klinge, F.: Die rheumatischen Erkrankungen der Knochen und Gelenke und der Rheumatismus. Henke und Lubarsch, Handbuch der spez. pathol. Anat. IX/2, 107. J. Springer, Berlin 1934. — Krösing, R.: Virchows Arch. 128, 445, 1892. — Lang, F. J.: Arthritis deformans und Spondylitis deformans. Henke u. Lubarsch. Handbuch der spez. pathol. Anat. IX/2, p. 252. J. Springer, Berlin 1934; Sem. Hôp., Paris 27, 2458, 1951. — Lison, L.: Histochimie et cytochimie animales. Gauthier-Villars, Paris 1953. — Mapson, L. W.: Function of ascorbic acid in plants. In: Vitamins and Hormones XI, p. 1. Academic Press Inc., New York 1953. — Martin du Pan, Ch., et E. Rutishauser: Schweiz. med. Wschr. 75, 955, 1945. — Matthews, B. F.: Brit. med. J. 1953, 660. — McLean, D. L., M. Sheppard and E. W. McHenry:

Brit. J. exp. Path. 20, 451, 1939. — *Meiklejohn, A. P.*: The physiology and biochemistry of ascorbic acid. In: Vitamins and Hormones XI, p. 61. Academic Press Inc., New York 1953. — *Menkin, V., S. B. Wolbach and M. F. Menkin*: Amer. J. Path. 10, 569, 1934. — *Mitchell, H. H.*: The chemical and physiological relationships between vitamins and aminoacids. In: Vitamins and Hormones I, p. 157. Academic Press Inc., New York 1943. — *Mottu, Th.*: Etude histologique de deux cas de polyarthrite progressive. Thèse n° 1871. Genève 1946. — *Mouriquand, G.*: Presse méd. 1951, 1473; Arch. franç. Pédiat. 9, 383, 1952; Vitamines et carences alimentaires, p. 117. Albin Michel, Paris 1942. — *Mouriquand, G., et M. Dauvergne*: Presse méd. 1938, 1081. — *Mouriquand, G., M. Dauvergne et V. Edel*: Presse méd. 1940, 268; Rev. intern. vitamin. 20, 386, 1949. — *Mouriquand, G., H. Tete et P. Viennois*: Presse méd. 1937, 1419. — *Mouriquand, G., H. Tete, P. Viennois et G. Wenger*: C. R. Acad. Sci. 204, 921, 1928. — *Murray, P. D. F., and E. Kodicek*: J. Anat. 83, 158, 205 and 285, 1949. — *Penney, J. R., and B. M. Balfour*: J. Path. Bact. 61, 171, 1949. — *Pirani, C. L., C. G. Bly and K. Sutherland*: Arch. Path. 49, 710, 1950. — *Policard, A.*: Presse méd. 1951, 1341; Presse méd. 1954, 343. — *Pommer, G.*: Virchows Arch. 219, 261, 1915. — *Reddi, K. K., and A. Nörstrom*: Nature 173, 1232, 1954. — *Riotton, G.*: Polyarthrite chronique et psoriasis. Thèse n° 1892. Genève 1947. — *Rougemont, J. F. de*: L'ostéochondrite laminaire chronique de Martin du Pan et Rutishauser, une forme de monoarthrose-arthrite non spécifique. Thèse n° 2114. Genève 1952. — *Rubin, P. S., and J. E. Howard*: Histochemical studies on the role of acid mucopolysaccharides in calciability and calcification. Metab. Interrelations Trans. 2nd Conf., p. 155. Jan. 9-10, 1950, New York. — *Rutishauser, E.*: Pathologische Anatomie der Chronischen Polyarthritits. Generalversamml. Baden, 16./17. Okt. 1948, gemeinsam mit der Schweizerischen Gesellschaft für physikalische Medizin und Rheumatologie (non publié). — *Rutishauser, E., et E. Grasset*: La coxarthrose. Histogénèse de la zone de pression et de la zone de décharge. Vascularisation; rapports avec la tête fémorale du vieillard. Symposium sur la coxarthrose tenu à Genève le 1.9.1954 à l'occasion du 6e Congrès de la Société internationale de Chirurgie orthopédique et de Traumatologie, 30.8. au 3.9., Berne 1954. — *Rutishauser, E., J. Forestier, J. J. Herbert, Th. Rabinowicz et E. Grasset*: Rev. Rhum. 19, 869, 1952. — *Rutishauser, E., et G. Majno*: Schweiz. med. Wschr. 79, 281, 1949; Bull. Schweiz. Akad. med. Wiss. 6, 333, 1950. — *Salter, W. A., and J. C. Aub*: Arch. Path. 11, 380, 1931. — *Seze, S. de, et J. Durieu*: Rev. Rhum. 17, 215, 1950. — *Schaffenburg, C., G. M. C. Masson and A. C. Corcoran*: Proc. Soc. exp. Biol. Med. 74, 358, 1950. — *Silberberg, M., and R. Silberberg*: Arch. Path. 29, 355, 1940. — *Teilum, G.*: Ann. Rheumat. Dis. 2, 119, 1952. — *Teilum, G., N. Harboe and H. Lieck*: Acta path. microbiol. scand. 32, 109, 1953. — *Terzi, M.*: Clin. ortoped. 3, 125, 1951. — *Tower, S. S.*: Amer. J. Anat. 56, 1, 1935. — *Wersch, H. J. van*: Scurvy as a skeletal disease. Dekker et Van de Vegt, Utrecht 1954. — *Wislocki, G. B., H. Bunting and E. W. Dempsey*: Amer. J. Anat. 81, 1, 1947. — *Wolbach, S. B.*: Amer. J. Path. 9, 689, 1933; New Eng. J. Med. 215, 1158, 1936; Proc. Nutr. Soc. 12, 247, 1953. — *Wolbach, S. B., and O. A. Bessey*: Physiol. Rev. 22, 241, 1942. — *Wolbach, S. B., and P. R. Howe*: Proc. Soc. exp. Biol. Med. 22, 400, 1925; Arch. Path. 1, 1, 1926. — *Wolbach, S. B., and C. L. Maddock*: Arch. Path. 53, 54, 1952.

